

Université de Montréal

**Enregistrement de l'activité des interneurons prémoteurs de la
région péritrigéminale en réponse à l'activité rythmique des
neurones du noyau sensoriel principal du trijumeau**

par OHINI YANIS SANVI

Département de neurosciences, Université de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Neurosciences

Mai 2023

© Ohini Yanis Sanvi, 2023

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé :

**Enregistrement de l'activité des interneurons prémoteurs de la
région péritrigéminal en réponse à l'activité rythmique des
neurones du noyau sensoriel principal du trijumeau**

Présenté par : OHINI YANIS SANVI

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Réjean Dubuc	:	Président-rapporteur
Arlette Kolta	:	Directeur de recherche
Jean-François Pflieger	:	Membre du jury

Résumé

La mastication est une fonction essentielle relevant de la coordination d'un ensemble d'acteurs que sont la mâchoire, la langue et les muscles faciaux. La synchronisation de l'activité des différentes parties relève d'un réseau spécialisé de neurones nommé générateur de patron central (GPC) dont il a été proposé que le cœur rythmogène soit formé des neurones de la partie dorsale du noyau sensoriel principal du trijumeau (NVsnpr). Ces neurones ont la capacité intrinsèque de pouvoir alterner leur patron de décharge entre un mode tonique et rythmique en fonction la concentration extracellulaire de calcium ($[Ca^{2+}]_e$). Autrefois relégués à un rôle passif dans le système nerveux central, les évidences se sont accumulées en faveur d'un rôle actif des astrocytes dans les fonctions physiologiques. À cet effet, dans le NVsnpr, la stimulation des afférences sensorielles trigéminales active les astrocytes qui participent à la genèse du rythme masticateur en libérant la S100 β , une protéine chélatrice du Ca^{2+} extracellulaire. Récemment, il a été démontré que l'activation rythmique des neurones du NVsnpr dorsal menait à une activation rythmique des motoneurones (MNs) innervant les muscles masticateurs. Ceci impliquerait qu'une seule population de neurone au sein du NVsnpr dorsal active de manière concomitante des MNs innervant les muscles antagonistes de la mâchoire. On suppose alors l'activation de la région pérित्रigéminale (PeriV), un réseau d'interneurones prémoteurs (INs) ceinturant les MNs du trijumeau et adjacente au NVsnpr. Son activation modulerait l'activité des MNs de muscles antagonistes. Les présents travaux réalisés en imagerie calcique indiquent que l'activation du NVsnpr par une baisse de la $[Ca^{2+}]_e$, simulant l'action de la S100 β ou la stimulation électrique des afférences sensorielles trigéminales activent les neurones et astrocytes de la partie dorsale du NVsnpr et subséquemment les INs de la PeriV. Les patrons d'activité calcique des INs de la PeriV étaient similaires à ceux observés au sein du NVsnpr. Ces observations supportent par la même occasion la transmission des patrons en provenance du NVsnpr, le générateur du rythme masticateur vers la région prémotrice PeriV. Par ailleurs, les astrocytes pérित्रigéminaux dont le rôle n'avait jamais été investigué ont également répondu aux activations du NVsnpr dans des patrons d'activité calcique similaires aux astrocytes du NVsnpr dorsal. Ensemble, ces résultats suggèrent l'implication de la région PeriV dans la transmission et la modulation du rythme dans le GPC masticateur.

Mots-clés : Mastication, NVsnpr, Générateur de patron central, PeriV, Astrocytes, Motoneurones, Afférences trigéminales, IntV, PCRt, SupV, JuxtV

Abstract

Mastication is an essential function that involves coordination of the jaw, tongue and facial muscles. Synchronization of the activity of these different parts is assured by a specialized network of neurons known as central pattern generator (CPG), whose rhythmogenic core has been proposed to be formed by neurons in the dorsal part of the trigeminal principal sensory nucleus (NVsnpr). These neurons have the intrinsic ability to alternate their firing pattern between a tonic and rhythmic mode, depending on the extracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]_e$). Once relegated to a passive role in the central nervous system, evidence is accumulating in favor of an active role for astrocytes in physiological functions. In NVsnpr, trigeminal sensory afferents stimulation activates astrocytes, which participate in the genesis of the masticatory rhythm by releasing S100 β a calcium-binding protein that lowers $[Ca^{2+}]_e$. Recently, it has been demonstrated that rhythmic activation of dorsal NVsnpr neurons leads to rhythmic activation of motoneurons (MNs) innervating masticatory muscles. This would imply that a single neuron population within the dorsal NVsnpr concomitantly activates MNs innervating antagonistic jaw muscles. We presume that activation of the peritrigeminal region (PeriV), a network of premotor interneurons (INs) surrounding the trigeminal MNs and adjacent to the NVsnpr could modulate the activity of antagonistic muscle MNs. The present calcium imaging work indicates that activation of the NVsnpr by a decrease in $[Ca^{2+}]_e$, simulating the action of S100 β , or electrical stimulation of trigeminal sensory afferents activates neurons and astrocytes in the dorsal part of NVsnpr and subsequently the INs of the PeriV. Calcium activity patterns in PeriV INs were similar to those observed in NVsnpr, supporting the transmission of patterns from NVsnpr, the generator of masticatory rhythm, to the PeriV premotor region. In addition, previously uninvestigated peritrigeminal astrocytes also responded to NVsnpr activations with calcium activity patterns similar to those of dorsal NVsnpr astrocytes. Taken together, these results suggest the involvement of the PeriV region in rhythm transmission and modulation in the masticatory CPG.

Keywords : Mastication, NVsnpr, Central pattern generator, PeriV, Astrocytes, Motoneurons, Trigeminal afferences, IntV, PCRt, SupV, JuxtV

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Liste des abréviations	12
Remerciements	15
PREMIER CHAPITRE	17
INTRODUCTION.....	18
1. Avant-propos.....	18
1.1 Quel intérêt porter à la mastication ?.....	18
2. Mastication.....	19
2.1 Anatomie masticatrice	19
2.1.1 Ostéologie	19
2.1.2 Myologie.....	20
2.2 Séquences masticatrices chez l’homme.....	23
3. Physiologie masticatrice	27
3.1 Innervation oro faciale.....	27
3.1.1 Nerf du trijumeau	27
3.1.2 Ganglion trigéminal	29
3.2 Organisation du complexe trigéminal.....	30
3.2.1 Noyau mésencéphalique du trijumeau	32
3.2.2 Noyau sensoriel principal du trijumeau	32
3.2.3 Noyau spinal du trijumeau	33

3.2.4	Noyau moteur du trijumeau	34
3.2.5	Interneurones prémoteurs.....	36
4.	Comportements moteurs rythmiques	37
4.1	Le réflexe masticateur	37
4.2	Autres comportements rythmiques	38
4.3	Un changement de paradigme	38
5.	Générateurs de patrons centraux	39
5.1	La locomotion.....	42
5.2	La respiration.....	44
6.	Circuits neuronaux contrôlant la mastication	44
6.1	Les centres supérieurs de la mastication.....	44
6.2	Le générateur de patron central masticateur.....	47
6.2.1	Premier modèle	47
6.2.2	Révision du modèle.....	49
6.2.3	Ontogenèse de la mastication.....	51
6.3.4	Noyau sensoriel principal du trijumeau	52
6.3.5	Les interneurones prémoteurs du trijumeau.....	53
6.3	Retour sensoriel	55
6.3.1	Réflexe de fermeture de la mâchoire	56
6.3.2	Réflexe d'ouverture de la mâchoire.....	56
6.3.3	Modulation des réflexes pendant la mastication.....	57
7.	Cellules gliales.....	57
7.1	Généralités sur la glie	57
7.2	L'astrocyte	58
7.2.1	Propriétés des astrocytes	59

7.2.1.1 Régulation extracellulaire des ions et des neurotransmetteurs.....	60
7.2.1.2 Synaptogenèse.....	61
7.2.1.3 Support métabolique des neurones.....	61
7.2.2 Synapse tripartite	61
7.2.3 Rythmogenèse du noyau sensoriel principal du trijumeau	63
8. Objectifs de l'étude	65
SECOND CHAPITRE	66
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	67
Préparation des tranches de tronc cérébral.....	67
Marquage des astrocytes	68
Incubation de l'indicateur calcique AM	68
Perfusion.....	68
Immunohistochimie.....	69
Imagerie calcique	69
Analyse de l'imagerie calcique	70
Analyse topographique.....	71
Statistiques et graphiques	72
TROISIÈME CHAPITRE.....	73
RÉSULTATS	74
1. Validation des modèles expérimentaux.....	74
2. Les applications de BAPTA génèrent majoritairement des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr dorsal	76
3. Les applications de BAPTA dans la partie dorsale du NVsnpr génèrent des réponses principalement dans la SupV, la PCRt et le NVmot	80
4. La stimulation électrique de la partie dorsale du tractus spinal du trijumeau génère des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr	83

5. La stimulation électrique du tractus trigéminal dorsal génère des réponses dans toutes les régions de la PeriV	85
QUATRIÈME CHAPITRE.....	94
DISCUSSION GÉNÉRALE	95
1. Considérations méthodologiques	95
2. Réponses des neurones du NVsnpr dorsal aux applications de BAPTA	98
3. Réponses des astrocytes du NVsnpr dorsal aux stimuli évoquant des décharges en bouffées rythmiques.....	99
4. Réponses des neurones et astrocytes du NVsnpr à la stimulation à haute fréquence du tractus spinal du trijumeau	100
5. Réponses de la PeriV aux stimuli favorisant la rythmogenèse dans le NVsnpr dorsal.....	101
6. Synchronisation de l'activité des neurones et astrocytes du GPC	104
7. Cinétique d'activation des neurones et astrocytes des régions prémotrices.....	105
8. Perspectives	106
9. Conclusion.....	108
BIBLIOGRAPHIE	109

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des réponses transitoires neuronales et astrocytaires.....	90
Tableau 2. Caractéristiques des réponses soutenues neuronales et astrocytaires.....	91
Tableau 3. Caractéristiques des réponses rythmiques neuronales.....	92
Tableau 4. Caractéristiques des réponses rythmiques astrocytaires.....	93

Liste des figures

PREMIER CHAPITRE

Figure 1. Les os de la mâchoire.....	20
Figure 2. Mouvements de l'articulation temporo-mandibulaire..	21
Figure 3. Muscles d'ouverture et de fermeture de la mâchoire.....	22
Figure 4. Séquence masticatrice chez le lapin éveillé.....	26
Figure 5. Dermatomes innervés par les branches V1, V2 et V3 du nerf du trijumeau..	28
Figure 6. Division ophtalmique, maxillaire et mandibulaire du nerf du trijumeau et leurs sous- divisions secondaires.....	29
Figure 7. Représentation schématique du tronc cérébral chez le lapin et le rat..	31
Figure 8. Principales connexions afférentes et efférentes aux noyaux sensoriels du trijumeau..	34
Figure 9. Organisation myotopique du NVmot sur des sections transverses.....	36
Figure 10. La genèse des mouvements rythmiques peut être considérée comme étant l'interaction de quatre composantes..	41
Figure 11. Illustration schématique des modèles de demi-centre qui produisent une activité rythmique alternée entre les fléchisseurs et les extenseurs..	43
Figure 12. Cortex cérébral d'un lapin avec des sites de stimulations où la mastication a pu être évoquée par stimulation électrique répétitive.....	46
Figure 13. Ancien modèle du GPC masticateur chez le cochon d'Inde.....	48
Figure 14. Modèle du GPC masticateur basé sur les connaissances actuelles.....	50
Figure 15. Organisation schématique des connexions entre les régions constituant la PeriV... ..	54
Figure 16. Dessin de Cajal représentant des astrocytes	59
Figure 17. Les astrocytes répondent à une multitude de signaux neuronaux qui déclenchent des cascades de signalisation aboutissant à l'augmentation de calcium intracellulaire dans l'astrocyte	60
Figure 18. Les processus astrocytaires pérисynaptiques sont des composants structurels et fonctionnels des synapses.....	62
Figure 19. Mécanisme sous-tendant l'apparition de décharges en bouffées rythmiques dans le GPC de la mastication.....	64

SECOND CHAPITRE

Figure 20. L'indicateur calcique GCaMP6f est exprimé sous le contrôle des promoteurs neuronaux Thy1 et VGluT2 dans deux lignées de souris distinctes..	76
Figure 21. Les applications de BAPTA génèrent majoritairement des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr dorsal.	79
Figure 22. Les applications de BAPTA dans la partie dorsale du NVsnpr génèrent des réponses principalement dans la SupV, PCRt et NVmot.	82
Figure 23. La stimulation électrique de la partie dorsale du tractus spinal du trijumeau génère des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr.	84
Figure 24. La stimulation électrique du tractus trigéminal dorsal génère des réponses dans toutes les régions de la PeriV.	87
Figure 25. Comparaison des réponses calciques générées par les applications de BAPTA et la stimulation électrique du tractus spinal du trijumeau.	89

Liste des abréviations

ACM : Aire corticale masticatrice

aCSF : liquide céphalorachidien artificiel

BAPTA : 1,2-Bis(2-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid

CNST : Complexe nucléaire sensoriel du Trijumeau

$[Ca^{2+}]_e$: Concentration extracellulaire de calcium

$[Ca^{2+}]_i$: Concentration intracellulaire de calcium

GC : Noyau réticulaire gigantocellulaire

GPC : Générateur de patron central

INs : Interneurones prémoteurs

I_{NaP} : Courant sodique persistant

IntV : Région intertrigéminal

JuxtV : Région juxtatrégiminaire

MBRF : Formation réticulée bulbaire médiane

MNs : Motoneurones

M1 : Cortex moteur primaire

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

nPontc : Noyau pontis caudalis

NVII_{mot} : Noyau moteur facial

NV_{mes} : Noyau mésencéphalique du Trijumeau

NV_{mot} : Noyau moteur du Trijumeau

NV_{snpr} : Noyau sensoriel principal du Trijumeau

NV_{sp} : Noyau spinal du Trijumeau

NV_{spc} : sous-noyau caudalis du noyau spinal du Trijumeau

NV_{spi} : sous-noyau interpolaris du noyau spinal du Trijumeau

NV_{spo} : sous-noyau oralis du noyau spinal du Trijumeau

NXII : Noyau moteur hypoglosse

PCRt/PCRF : Formation réticulée parvocellulaire

PeriV : Région pérित्रigéminal

PGC : Noyau réticulé paragigantocellulaire

PT : Tractus pyramidaux

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

SR-101 : Sulforhodamine 101

SupV : Région supratrigéminal

TPS : Tampon salin phosphate

TSNV : Tractus spinal du nerf V

« ومن لم يذق مر العلم ساعة، تجرع ذل الجهل طول حياته »

*« Quant à celui qui ne goûte pas l'humilité de l'étude un temps soit-il,
boira certes la tasse de l'ignorance pour le reste de sa vie. »*

Imâm ash-Shâfi'î

Remerciements

En 2020, j'étais initialement venu au laboratoire pour compléter mon stage de baccalauréat. Me voilà 3 ans plus tard, à écrire les dernières lignes de mon mémoire.

Nous vivons deux types d'expériences dans la vie : celles que nous oublions et celles qui nous marquent à jamais. Mon passage au laboratoire sera naturellement du second type. J'ai voulu tout laisser et tout abandonner à maintes reprises, mais c'est en cela qu'il m'a fallu redoubler d'ardeur et de détermination. Le laboratoire aura été une expérience qui m'aura forgé en m'apprenant à persévérer et à me dépasser. À travers ces moments difficiles sur le plan académique, mais aussi sur le plan personnel, il faut savoir se raccrocher à son essence même.

Pour cela, je remercie Allâh de m'avoir continuellement inspiré et permis de naviguer à travers ces 3 dernières années qui n'ont pas été de tout repos. Il a été mon socle et tout mon être Lui en est entièrement reconnaissant. Il a mis sur mon chemin une formidable équipe qui m'a permis de grandir en tant que scientifique, mais aussi en tant qu'homme.

Je veux tout d'abord exprimer ma gratitude envers le Dre. Arlette Kolta qui m'a épaulé. Elle a su me sortir de ma zone de confort et me pousser plus haut. Elle a toujours cru en mes aptitudes à réussir et m'a donné l'opportunité de me faire valoir à plusieurs reprises comme lors du récent congrès de la SfN 2022; et j'en suis reconnaissant ! Dans les moments les plus difficiles même sur le plan personnel, tu auras toujours su tendre ton oreille et m'écouter.

En second temps, je tiens à remercier le Dre. Dorly Verdier pour son investissement tout au long de ma maîtrise. Elle m'a grandement accompagné dans les différentes étapes de mon projet. Tu auras été une ressource indispensable qui m'aura permis de grandir aussi sur le plan personnel. Une personne bienveillante qui m'aura toujours écouté et veillé à ce que je me réalise en tant que personne.

À mon duo de feu Dominic Falardeau et Fanny Gaudel, je vous tire mon chapeau ! Vous avez su me supporter, me conseiller et surtout créer une incroyable ambiance au laboratoire pendant mon passage.

À mes collègues, Dasha, Geneviève, Mahdi, Rafael, Sophia, Véronique, Yanis et Pile-Poil, ça a été un grand plaisir de travailler avec vous.

Je vous sais tous une équipe soudée et n'ai aucun doute que vous irez tous très loin !

À mes parrains, les Drs Réjean Dubuc et Richard Robitaille je vous remercie pour votre expertise et vos conseils qui m'auront permis de progresser dans la dernière année de maîtrise.

Je remercie l'ensemble des collègues du département de neurosciences que j'ai côtoyés de près ou de loin ainsi que les correcteurs de ce mémoire, les Drs. Réjean Dubuc et Jean-François Pflieger.

Je prends également le temps de souligner l'importance de mes amis qui m'ont continuellement soutenu durant cette maîtrise, les bons comme les mauvais jours. Je porte une attention particulière à Oussama et Sabrina qui sont de vraies pépites.

Finalement, à ma famille qui est très importante, elle m'a toujours aidé, encouragé et soutenu par ses prières. Vous m'avez appris à garder le sourire et à ne jamais me décourager.

C'est ainsi IK, ma très chère petite sœur, je te dis de ne jamais abandonner : « *On peut mettre un genou au sol, mais pas le deuxième !* ».

PREMIER CHAPITRE

INTRODUCTION

1. Avant-propos

1.1 Quel intérêt porter à la mastication ?

D'emblée, nous pensons que les pertes d'autonomie observées dans nos populations âgées sont la conséquence directe de l'émergence de maladies neurodégénératives. Les comportements de négligence occasionnés entraîneraient ainsi le déclin de la santé orale, corporelle ou la perte de capacités telles que la mastication ou la locomotion. Or, il semble de plus en plus évident que ce serait plutôt la perturbation de certaines capacités motrices telles que la mastication qui serait à l'origine de maladies neurodégénératives.

Certaines études suggèrent, d'une part, que la mastication module le débit sanguin dans l'artère carotide interne qui assure l'oxygénation et la perfusion du cerveau. Certaines régions voient ainsi leur activité neuronale augmenter : le thalamus, l'hippocampe, le cervelet, des régions généralement associées à l'apprentissage et la mémoire (Chuhuaicura et al., 2019). D'autre part, de nombreuses corrélations entre désordres masticateurs et diminution des facultés fonctions cognitives ont été établies (Soininen and Heinonen, 1982; van Duijn and Hofman, 1991; Kondo et al., 1994; Miura et al., 2003; Chuhuaicura et al., 2019). On attribue notamment des déficits de la mémoire chez des rats âgés édentés à la perte de leurs dents (Kato et al., 1997). D'autres études montrent des changements morphologiques dans l'hippocampe d'animaux dont la mastication était réduite (Aoki et al., 2005; Mitome et al., 2005; Ono et al., 2010).

La perte des dents est aujourd'hui considérée comme un facteur de risque de la démence (Kato et al., 1997) ou de la maladie d'Alzheimer (Chuhuaicura et al., 2019). Récemment, on démontre aussi que la protéine S100 β contribuerait à la pathogenèse de maladies neurodégénératives comme le Parkinson (Angelopoulou et al., 2021). Or, il a également été montré que cette protéine astrocytaire participe activement à la genèse du rythme masticateur (Morquette et al., 2015). La compréhension rigoureuse des mécanismes régissant la mastication prend tout son sens et permettra d'étudier d'éventuels traitements de déficiences masticatrices associés à des pathologies.

2. Mastication

La mastication est un processus répétitif et rythmique dans lequel plusieurs acteurs travaillent de concert : les muscles de la langue, du visage, de la mâchoire appréhendent le bol alimentaire avant la déglutition.

2.1 Anatomie masticatrice

2.1.1 Ostéologie

Au nombre de trois, les principales composantes osseuses du système masticateur sont : l'os **mandibulaire** (mâchoire inférieure), l'os **maxillaire** (mâchoire supérieure) ainsi que l'os **temporal**. Ces trois os convergent en un point pour former l'articulation temporo-mandibulaire. Finalement, l'os hyoïde en dessous de la mandibule servira de point d'ancrage à de nombreux muscles essentiels aux mouvements de la mâchoire comme nous le verrons dans la prochaine sous-section (National Academies of Sciences et al., 2020).

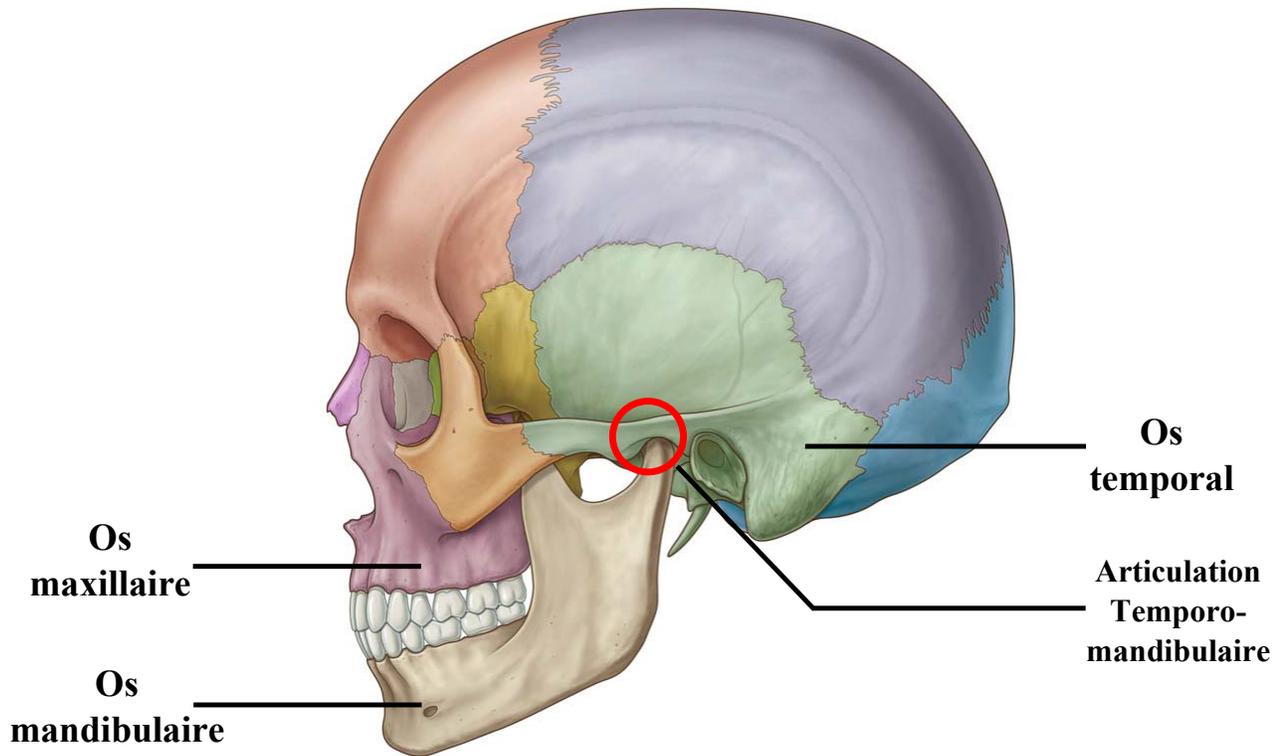


Figure 1. Les os de la mâchoire. Modifié de Drake et al., (2010).

2.1.2 Myologie

L'homme est également équipé de muscles permettant à l'os mandibulaire (**Figure 1**) de se mouvoir dans trois axes (**Figure 2**) : le plan antéro-postérieur (**protrusion**), le plan latéral et plan vertical (**ouverture et fermeture**) (Herring, 2007). Ces différents mouvements permettent à la mâchoire d'accommoder les aliments que l'on ingère, qui diffèrent par leur consistance. On classifera les muscles de la mâchoire selon leur composante principale c'est-à-dire le plan vertical. Les muscles, organisés en paires, se distinguent donc en : muscles d'ouverture ou de fermeture de la mâchoire (Murray, 2016; National Academies of Sciences et al., 2020).

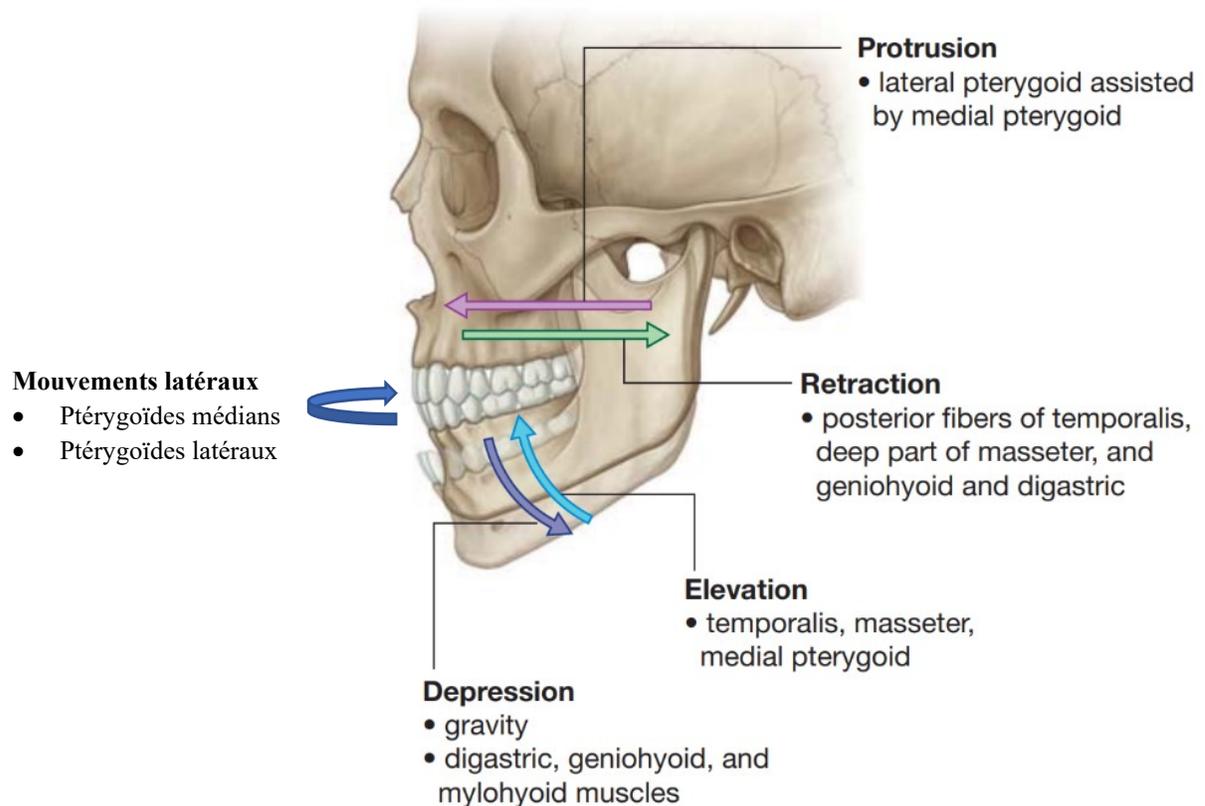


Figure 2. Mouvements de l'articulation temporo-mandibulaire. Modifié de Drake et al., (2010).

- **Muscles de fermeture**

Considérés comme les muscles primaires de la mastication, on parlera du muscle **masséter**, du muscle **temporalis** ainsi que du **ptérygoïde médian**. Comme illustré, par la **figure 3**, ces muscles ont également des rôles secondaires pour assister les mouvements latéraux ou de protrusion/rétraction (Travers, 2009; National Academies of Sciences et al., 2020). La rétraction est assurée par les fibres intermédiaires et profondes des muscles masséters ainsi que les fibres postérieures des muscles temporaux. Les masséters superficiels et ptérygoïdes médians opèrent les mouvements de protrusion alors que les mouvements latéraux permettant le broyage alimentaire sont également assurés par le ptérygoïde médian.

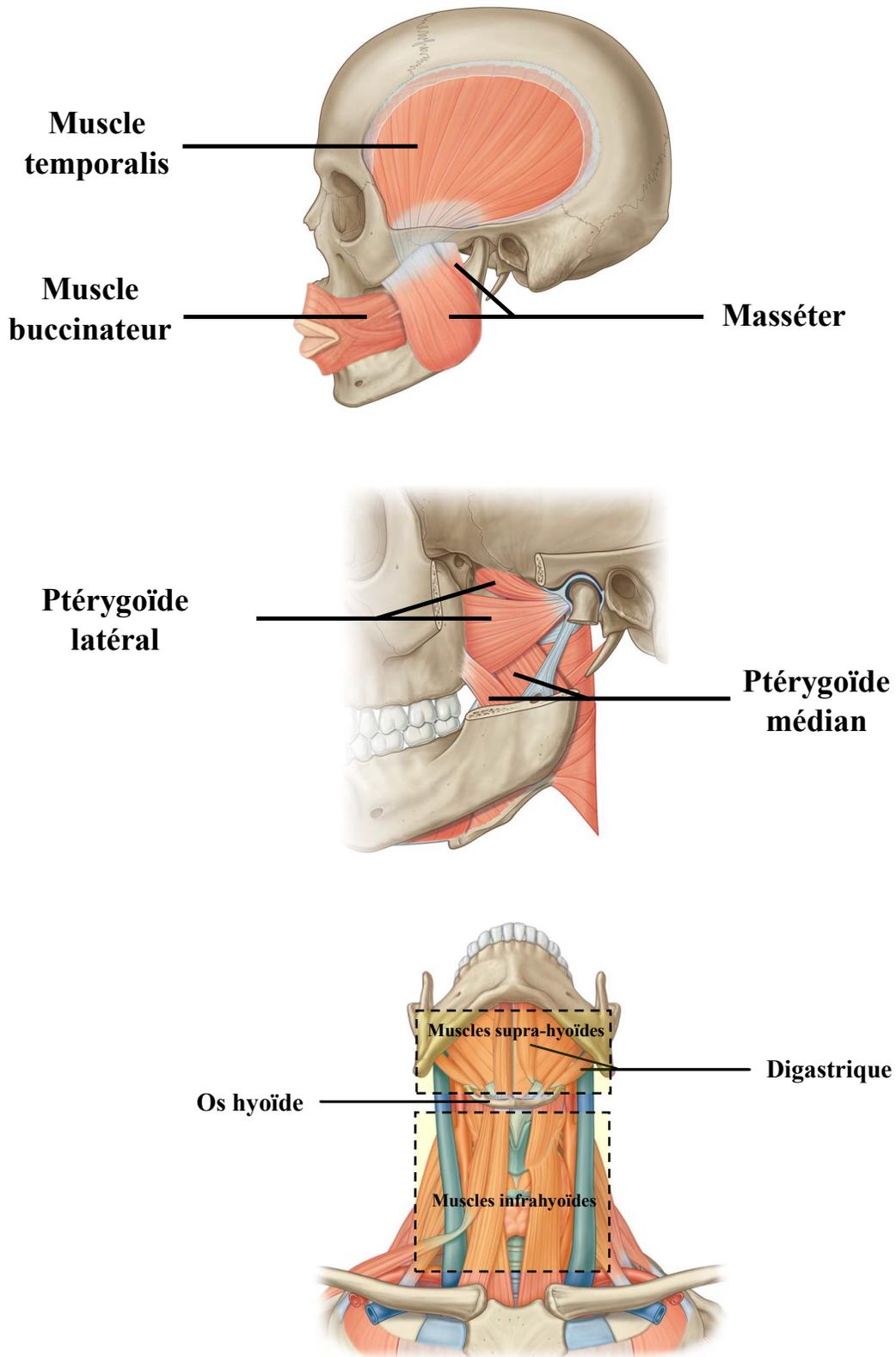


Figure 3. Muscles d'ouverture et de fermeture de la mâchoire. Modifié de Drake et al., (2010).

- **Muscles d'ouverture**

Également appelés muscles accessoires (National Academies of Sciences et al., 2020), les muscles d'ouverture de la mâchoire comprennent : le **buccinateur**, le **ptérygoïde latéral**, les muscles du cou **suprahyoïdes** (les muscles digastriques, les muscles mylohyoïdes et génio-hyoïdes) et **infrahyoïdes** (sternohyoïde, sternothyroïde, thyrohyoïde et omohyoïde). (Basit et al., 2023)

En plus de permettre l'ouverture de la mâchoire, ils sont aussi impliqués dans d'autres types de mouvement de la mâchoire, au même titre que les muscles de fermeture présentés plus tôt. Le ptérygoïde latéral est chargé de mouvements antérieurs et de déviation latérale de la mâchoire (National Academies of Sciences et al., 2020). Les muscles suprahyoïdes et infrahyoïdes élèvent et abaissent l'os hyoïde et le larynx. Le muscle digastrique s'occupe également de la rétraction de la mâchoire dans le plan antéro-postérieur. Quant au buccinateur, un muscle facial de la paroi de la joue, il permet lors de repousser la nourriture vers l'intérieur de la cavité buccale. (Basit et al., 2023)

2.2 Séquences masticatrices chez l'homme

À la différence des herbivores qui ruminent l'herbe, les animaux carnivores sont équipés pour broyer et déchiqueter la viande. La consistance de la nourriture détermine principalement les paramètres de la mastication c'est-à-dire ses divers cycles et sa durée d'action (Hiimae et al., 1996). Dans sa revue de littérature de 1991, Lund en fait le constat en énonçant qu'il existe des différences fondamentales dans le comportement masticateur des différentes classes d'animaux. Les rongeurs et lagomorphes rongent pour découper la végétation (Hiimae, 1978), d'autres espèces découpent leur nourriture en morceau ou brisent la coquille d'insectes (Kallen and Gans, 1972; Gorniak and Gans, 1980; Thexton et al., 1980; Greet and de Vree, 1984; Schwartz et al., 1989). Lund suggère toutefois l'existence de mécanismes fondamentaux communs à tous. Schwartz et al., (1989) font le constat qu'il n'y a pas de terminologie commune pour décrire les différents segments de la mastication. Pour cette raison, ils définissent strictement le cycle masticateur correspondant à tout mouvement répétitif de la mandibule. L'ensemble des mouvements de l'ingestion de nourriture à la déglutition est appelé séquence masticatrice (Hiimae, 1978). En segmentant la mastication en phases, les termes utilisés pourront couvrir les

différents comportements masticateurs qu'adoptent les animaux (Kallen and Gans, 1972; Hiiemae, 1976; Schwartz et al., 1989)

Dans les prochaines lignes, nous nous efforcerons de dégager les principaux éléments soulevés par Lund dans sa revue de 1991.

Chez le lapin, la mastication consiste en une séquence d'étapes se succédant les unes après les autres. On distingue trois phases précédant la déglutition : la préparation, la réduction et la prédéglutition. Ces étapes ont été définies en fonction des changements de position verticale, de vitesse et d'accélération verticale de la symphyse mandibulaire (Hiiemae, 1978; Schwartz et al., 1989). La mastication n'étant pas un mouvement stéréotypé (**figure 4A**), les différentes phases, elles-mêmes subdivisées en cycles, varient beaucoup d'un aliment ingéré à un autre et entre différents individus.

Comme plusieurs (Gorniak and Gans, 1980; Schwartz et al., 1989), Lund considère l'ouverture de la mâchoire comme étant le début du cycle masticateur (**figure 4B**).

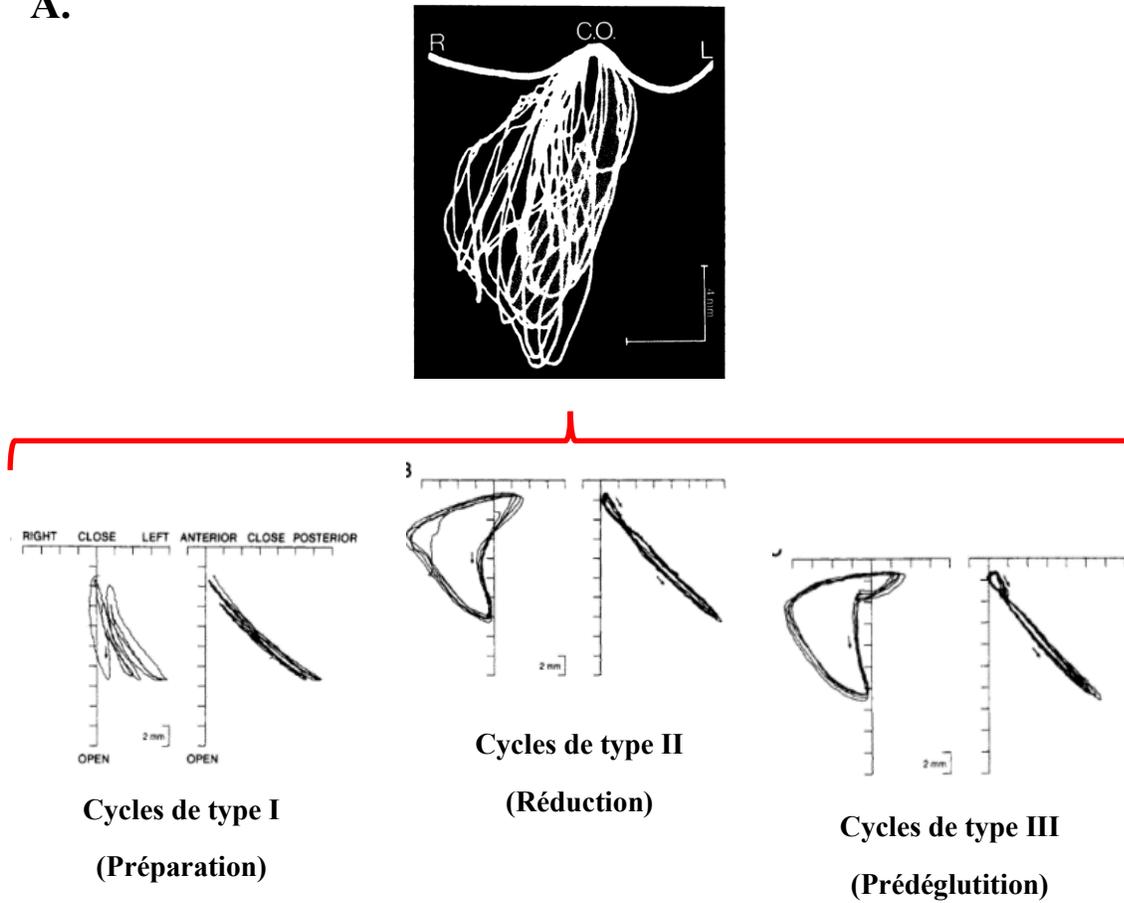
La mastication débute par une phase très courte de préparation. Les cycles consistent en une fermeture rapide (FR) et une ouverture rapide (OR) de la mâchoire (**figure 4B**). Il y a alors très peu d'activité électromyographique (EMG) dans les muscles de fermeture de la mâchoire (masséter, temporalis, ptérygoïde médian), puisqu'ils sont inactifs. La phase préparatoire (FR et OR) dépend essentiellement de l'activité du muscle digastrique, actif durant cette étape du processus. La résultante en est que la résistance élastique représente la force assurant la fermeture de la mâchoire. En termes comportementaux, la langue assure un déplacement postérieur de la nourriture vers les dents.

S'en suivra la deuxième étape du processus masticateur connue sous le terme de réduction. Celle-ci est se divise en trois segments chez plusieurs espèces, dont l'homme : une ouverture (O), une FR et fermeture lente (FL) de la mâchoire (**figure 4B**). Fonctionnellement, on assiste réellement au broyage du bol alimentaire par les molaires, et ce, durant la phase de FL renvoyée à « power stroke » que l'on pourrait traduire par phase occlusale. Contrairement à ce qui était observé dans la phase préparatoire, les cycles de réduction intègrent des déviations latérales de la mâchoire (**figure 4A**). En effet, la plupart des animaux mastiquent unilatéralement (Hiiemae and Crompton, 2013); la mâchoire dévie du côté où le travail mécanique s'effectue durant la FR. L'amplitude

verticale de la mâchoire diminuera au fur et à mesure que la nourriture diminue en taille. L'essentiel de cette phase dépendra du temps nécessité par le coup de mâchoire déployé pendant la FL.

Les séries de réduction de nourriture aboutissent finalement à des séries de prédéglutition. On y prépare le bol alimentaire broyé avant de l'avaler. Cet ensemble s'organise en cinq temps : deux fermetures (FR et FL) et trois ouvertures de la mâchoire (deux OR : une O1, une O3, espacées par une pause dite O2) (**figure 4B**). À préciser que la phase O1 est passive puisque le digastrique n'y est pas actif. Il s'agit de la plus longue étape du processus, du fait d'un délai entre les fermetures et ouvertures de la mâchoire. À l'instar des séries de réduction, des composantes latérales s'intègrent aux cycles de prédéglutition.

A.



B.

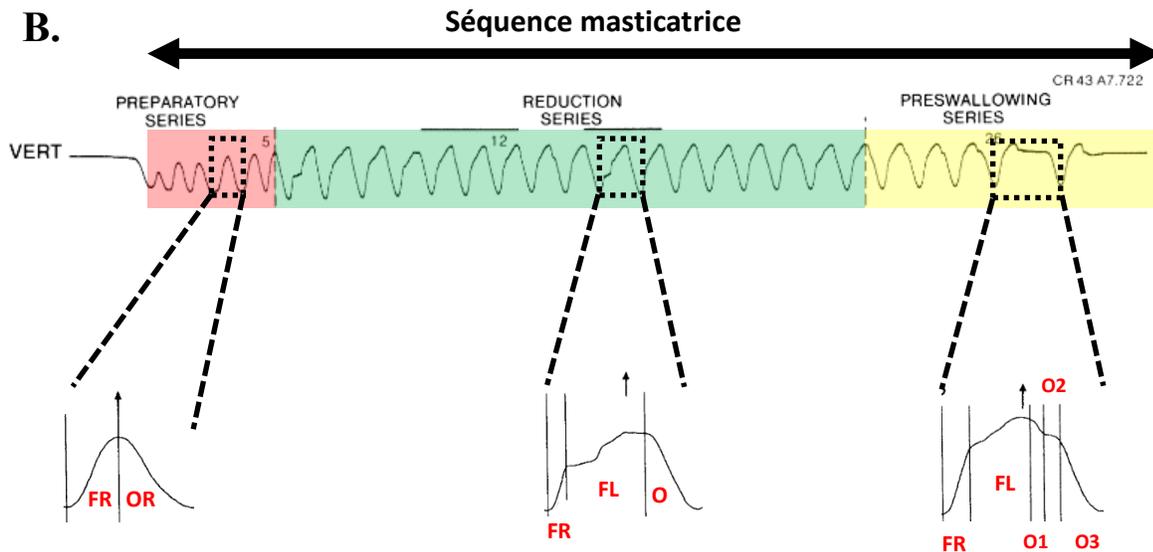


Figure 4. Séquence masticatrice chez le lapin éveillé. (A) La mastication d'un morceau de nourriture chez plusieurs animaux incluant l'homme peut être subdivisée en ensembles de cycles masticateurs (Type I, II et III; (Lund, 1991). (B) Ainsi, chez le lapin, l'enregistrement des mouvements de la mandibule à l'aide d'une photodiode, pendant que la

tête est fixée permet d'exposer les patrons constitutants de chaque segment. Un morceau de nourriture dans la bouche de l'animal (rouge), transporté aux molaires pendant la phase préparatoire, mastiqué durant les cycles de réduction (vert) et apprêté pour la déglutition (jaune). Abréviations: VERT, mouvements verticaux de la photodiode attachée à la symphyse mandibulaire. Modifié de Schwartz et al., (1989).

À la lumière des caractéristiques précédant la déglutition, Lund suggère l'existence d'un contrôle supérieur des mouvements masticatrices pour orchestrer la coordination de la langue, des lèvres et de la mâchoire en fonction de la nourriture présentée. Il doit également y avoir une traduction de l'expérience sensorielle vécue. À cet effet, la modulation des mouvements masticateurs se traduira par des changements de longueur de cycles par l'entremise de rectification d'amplitudes verticale et latérale de la mâchoire (Hiemae et al., 1996). Chez des espèces telles que le lapin, le chat ou le singe, l'augmentation de la durée des cycles en fonction de la taille et de la dureté des aliments est conséquence de l'allongement de la phase de FL.

3. Physiologie masticatrice

3.1 Innervation oro faciale

Les paires de nerfs crâniens V, VII, IX et XII sont essentielles à l'innervation oro faciale chez les mammifères. Nous nous permettrons de brièvement décrire les paires VII, IX et XII avant d'examiner en profondeur la paire V ou nerf du trijumeau, indispensable aux mouvements masticateurs.

Le nerf VII ou nerf facial possède une composante motrice (innervation du buccinateur et autres muscles faciaux, du stylo-hyoïde et le ventre postérieur du digastrique antérieur) et sensorielle (les bourgeons gustatifs des deux tiers antérieurs de la langue). Quant au nerf IX dit glossopharyngien, il innerve des muscles pharyngiens de la déglutition et possède également une composante sensorielle. Finalement, le nerf XII, hypoglosse, est responsable du contrôle moteur de la langue (Felten et al., 2015).

3.1.1 Nerf du trijumeau

En ce qui concerne le nerf du trijumeau, ce dernier achemine l'information sensorielle périphérique d'une panoplie de structures : le visage, le cuir chevelu, la cavité orale et une partie de la langue.

Ses fibres motrices innervent également les muscles de la mastication. (Fillmore and Seifert, 2015). On divisera le nerf trigéminal en deux ramifications purement sensorielles que sont les branches ophtalmique (V1) et maxillaire (V2) ainsi qu'une ramification bifonctionnelle (sensori-motrice) dite branche mandibulaire (V3) (Felten et al., 2015). Les zones innervées par les différents embranchements du nerf trigéminal seront dénommées dermatomes.

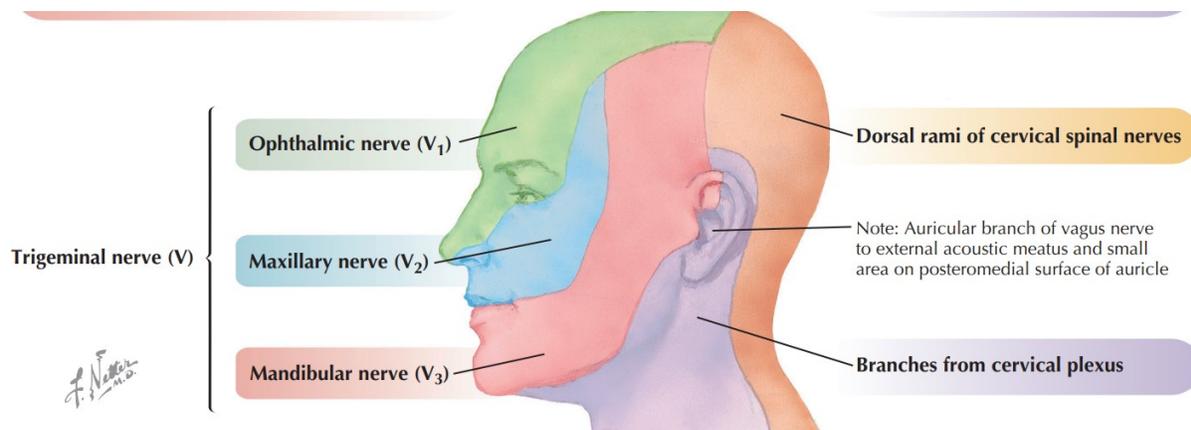


Figure 5. Dermatomes innervés par les branches V1, V2 et V3 du nerf du trijumeau. Adapté de Felten et al., (2015).

Sans trop s'atteler à définir V1 et peu impliquée dans la mastication, nous nous contenterons d'une courte description. La muqueuse nasale, la glande lacrymale, l'iris, la cornée, le front sont quelques structures innervées par V1 (Shankland, 2001a). Ses principaux embranchements sont le nerf nasal et lacrymal.

La seconde branche V2 également sensorielle innerve sous l'œil, des structures environnantes de l'os maxillaire, la paupière, les lèvres, le nez, la cavité nasale, le palais, les gencives et les dents (Shankland, 2001b). Le nerf infraorbitaire et le nerf alvéolaire supérieur en sont ses principales divisions.

Finalement, la branche V3, mandibulaire, qui a des fonctions sensorielles (innervation des dents, gencives, langue...) et motrice. Les fibres nerveuses motrices innervent les muscles de la mastication que sont le temporal, le masséter, le ptérygoïde latéral et médian, le mylohyoïde ainsi que le ventre antérieur du muscle digastrique. On retrouvera principalement le nerf sensoriel lingual et alvéolaire inférieur et le nerf moteur massétérique (Craven, 2014).

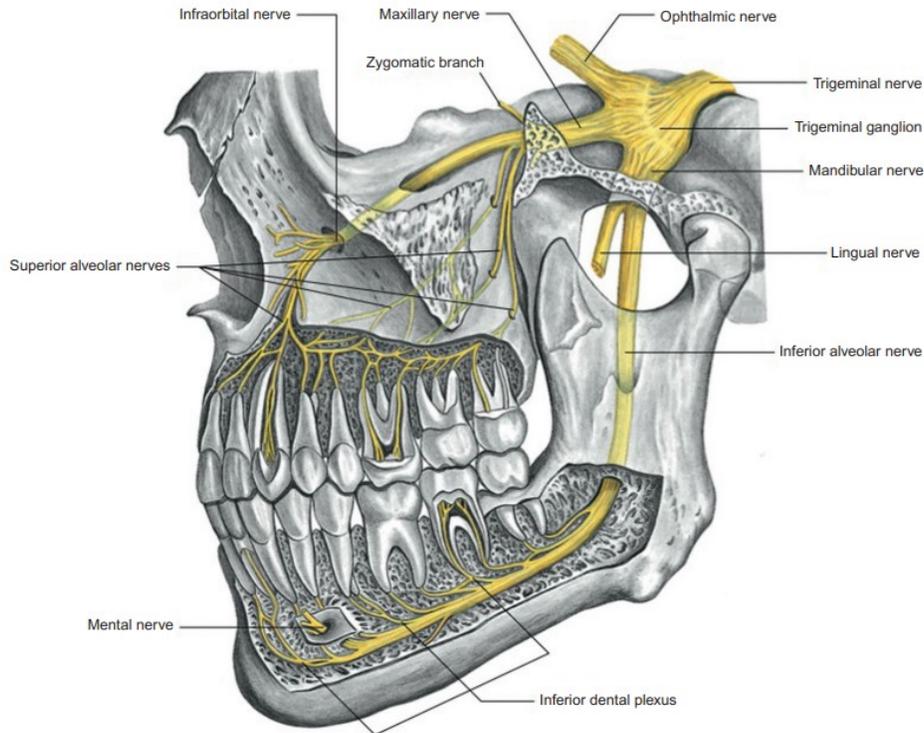


Figure 6. Division ophtalmique, maxillaire et mandibulaire du nerf du trijumeau et leurs sous-divisions secondaires. Adapté de Tubbs et al., (2015).

3.1.2 Ganglion trigéminal

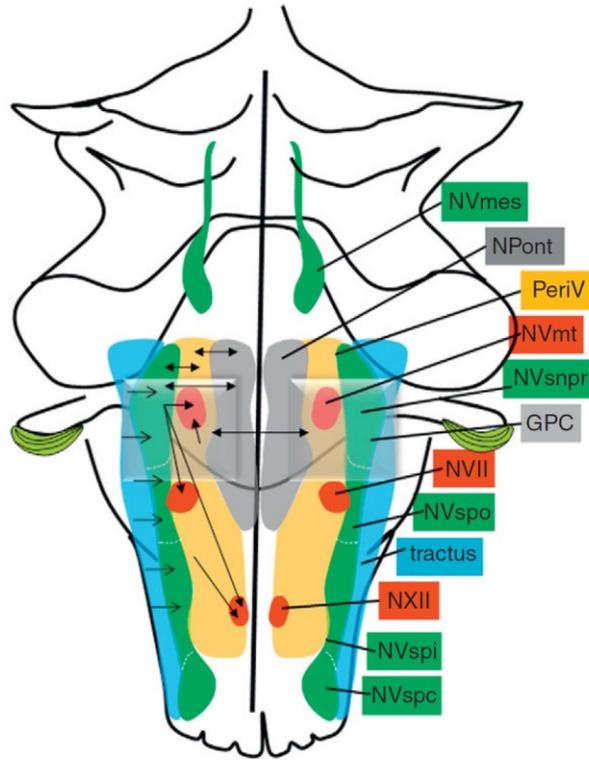
Les fibres sensorielles des branches V1, V2 et V3 du nerf du trijumeau convergeront éventuellement caudalement vers le ganglion trigéminal (dit ganglion Gasser ou semilunaire) dans lequel on y retrouvera leur corps cellulaire. Il est localisé dans le cavum de Meckel, une partie de l'os temporal (Westberg and Kolta, 2011; Messlinger and Russo, 2019). Ce qui est décrit par la **figure 6** est le nerf trijumeau à proprement parler. Les prolongements centraux des neurones ganglionnaires forment un faisceau, qui forme la majeure partie du nerf du trijumeau, et qui entre latéralement dans le tronc cérébral où il prend le nom de tractus spinal du nerf du trijumeau (TSNV). Les afférences sensorielles du TSNV établissent des synapses avec les neurones du complexe nucléaire sensoriel du trijumeau (CNST) composé du noyau principal (NVsnpr) et du noyau spinal (NVsp) divisé en trois : oralis (NVspo), interpolaris (NVspi) et caudalis (NVspc) (Olszewski, 1950; Bae et al., 2000). Les axones de la branche ophtalmique se retrouvent dans le

tiers ventral du TSNV alors que ceux de la branche mandibulaire dans le tiers dorsal (Darian-Smith and Mayday, 1960; Capra and Dessem, 1992).

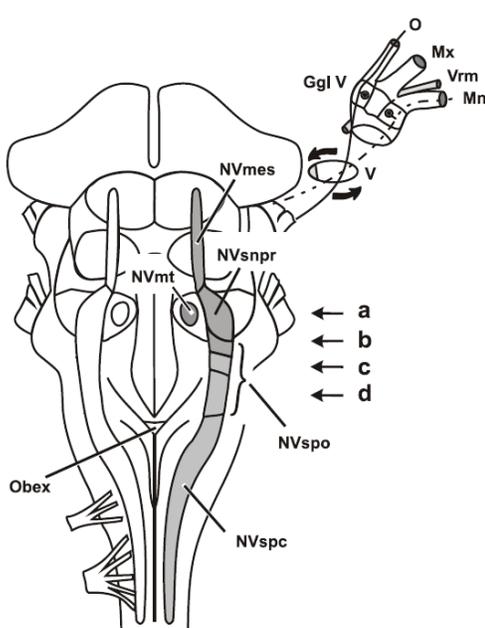
3.2 Organisation du complexe trigéminal

Le tronc cérébral est structuré en trois régions : le **mésencéphale** (rostral), le **pont** (médián) et la **moelle allongée** (caudale). Plusieurs fonctions vitales y sont assurées telles que la respiration, le rythme cardiaque et bien d'autres. Au sein du tronc cérébral, on reconnaît la matière grise (amas de corps cellulaires neuronaux) et blanche (tractus et axones de nerfs de l'extérieur du système nerveux central).

A.



B.



C.

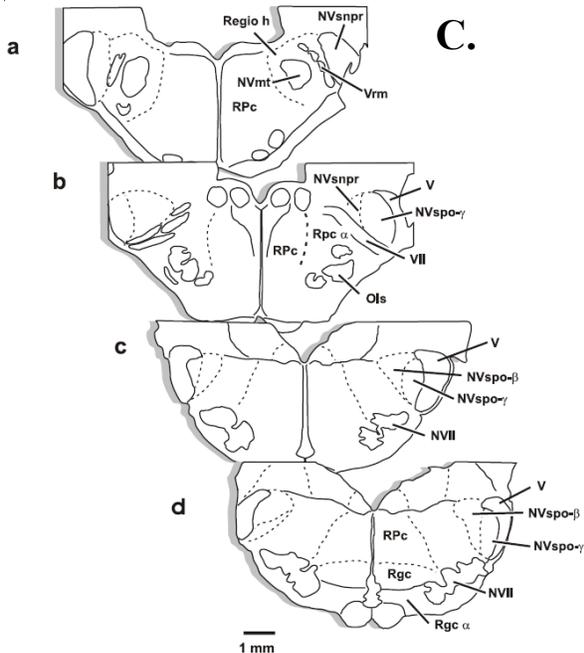


Figure 7. Représentation schématique du tronc cérébral chez le lapin et le rat. (A) Les noyaux du tronc cérébral impliqués dans les mouvements oro-faciaux et leurs connexions (flèches). **(B)** Les trois divisions du nerf trijumeau (O, Mx, Mn) et le ganglion trigéminal (Ggl V) sont indiqués. Notez l'inversion des divisions lorsqu'elles entrent dans le tractus trigéminal (redessiné d'après Landgren and Olsson, (1977)). **(C)** Illustration de coupes histologiques transverses pour indiquer schématiquement l'emplacement de certains noyaux dans le tronc cérébral. Les niveaux des sections sont

marqués par des flèches en B. a. Ggl V - ganglion du trijumeau ; Mn - nerf mandibulaire ; Mxn - nerf maxillaire ; NVsnpr - noyau sensoriel principal du trijumeau ; NVmot - noyau moteur du trijumeau ; NVspo- γ - sous-noyau γ du noyau oral du tractus spinal du trijumeau ; NVspo- β - sous-noyau β du noyau oral du tractus spinal du trijumeau ; O - nerf ophtalmique ; Rgc- α - nucleus paragigantocellularis pars α ; Rgc - nucleus gigantocellularis ; RPe - nucleus reticularis pontis caudalis ; Rpc- α nucleus reticularis parvocellularis pars α ; Regio h - zone frontière réticulaire du NVmot ; NVII - noyau moteur facial ; Ols - Olive supérieure ; V- tractus trigéminal ; Vrm - racine motrice trigéminal. Adapté de Kolta, (1997) et Kolta et al., (2010).

Le complexe trigéminal correspond au CNST mentionné plus tôt et comprend également le noyau mésencéphalique du trijumeau (NVmes), le noyau moteur du trijumeau (NVmot) et la région péritrigéminal (PeriV).

3.2.1 Noyau mésencéphalique du trijumeau

Le NVmes comme son nom l'indique est localisé dans le mésencéphale. Il contient les corps cellulaires des afférences fusoriales des muscles de fermeture de la mâchoire et une partie des afférences parodontales. Il reçoit aussi plusieurs entrées synaptiques d'autres régions de l'encéphale telles que le cervelet ou le noyau moteur du nerf hypoglosse (NXII) (Rokx et al., 1986; Shigenaga et al., 1988, 1989a; Zhang et al., 2001, 2005). Au sein du NVmes, les neurones sensoriels primaires font synapse entre eux (Luo and Dessem, 1996; Paik et al., 2005) et établissent des connexions monosynaptiques avec les motoneurones (MNs) du NVmot. Il existe également des connexions polysynaptiques aux interneurones prémoteurs (INs) de la PeriV (Lund and Olsson, 1983). En somme, ce noyau sera impliqué dans les réflexes d'ouverture et de fermeture de la mâchoire que nous discuterons dans la [sous-section 6.4](#).

3.2.2 Noyau sensoriel principal du trijumeau

Situé dans la partie rostrale et dorsale du pont, le NVsnpr est l'une des premières cibles post-synaptiques des afférences primaires du TSNV. De ce fait, il reçoit l'information mécanoceptive de muscles, de la peau, des dents, de l'articulation temporo-mandibulaire et autres de la région oro faciale (Capra and Dessem, 1992). Il est traditionnellement considéré comme un relai sensoriel de second ordre au thalamus (Martin, 2003). Un faisceau d'axones quitte le NVsnpr pour former le tractus trigéminal thalamique (Arsenault and Zhang, 2006) qui croisera ou non la ligne médiane

(Carpenter, 1957). Les neurones du NVsnpr font aussi synapses avec les MNs du NVmot, les interneurons prémoteurs (INs) de la PeriV, les afférences du NVmes et les noyaux moteurs facial (NVII) et hypoglosse (NXII). (Athassiadis et al., 2005b; Li et al., 2005; Yatim et al., 1996; Yoshida et al., 1998).

3.2.3 Noyau spinal du trijumeau

Compartmentalisé en trois sections rostrales caudales chez certaines espèces, on distingue les NVspo, NVspi et NVspc. Il correspond à l'extension caudale du NVsnpr (**figure 7C**). Le NVspo est lui-même subdivisé en trois sous-noyaux : NVspo- α , - β , and - γ (Meessen and Olszewski, 1949). Le NVspo contient des neurones prémoteurs s'étalent sur le niveau rostro-caudal du NVII mot. Sa partie la plus rostrale, le NVspo- γ , contient des neurones projetant au NVmot et NXII. Le NVspo- β est situé au niveau du NVII alors que le NVspo- α s'étend jusqu'à l'obex où il est prolongé par le NVspc (Capra and Dessem, 1992). Les neurones du NVspo- β et - α , correspondent au NVspi chez les primates (Meessen and Olszewski, 1949).

Les neurones de second ordre du NVsp reçoivent l'information tactile, nociceptive des dents (Eisenman et al., 1963; Luo et al., 1995a) et thermique des structures oro faciales (Dubner et al., 1978; Dubner and Bennett, 1983). Ils reçoivent également l'information mécanoceptive du NVmes (Luo et al., 1995b) et des inputs du NVsnpr (Hockfield and Gobel, 1982; Jacquin et al., 1990; Yoshida et al., 1994). Ses neurones projettent au thalamus par le tractus trigémino thalamique, au cervelet, au NVmes et au PeriV.

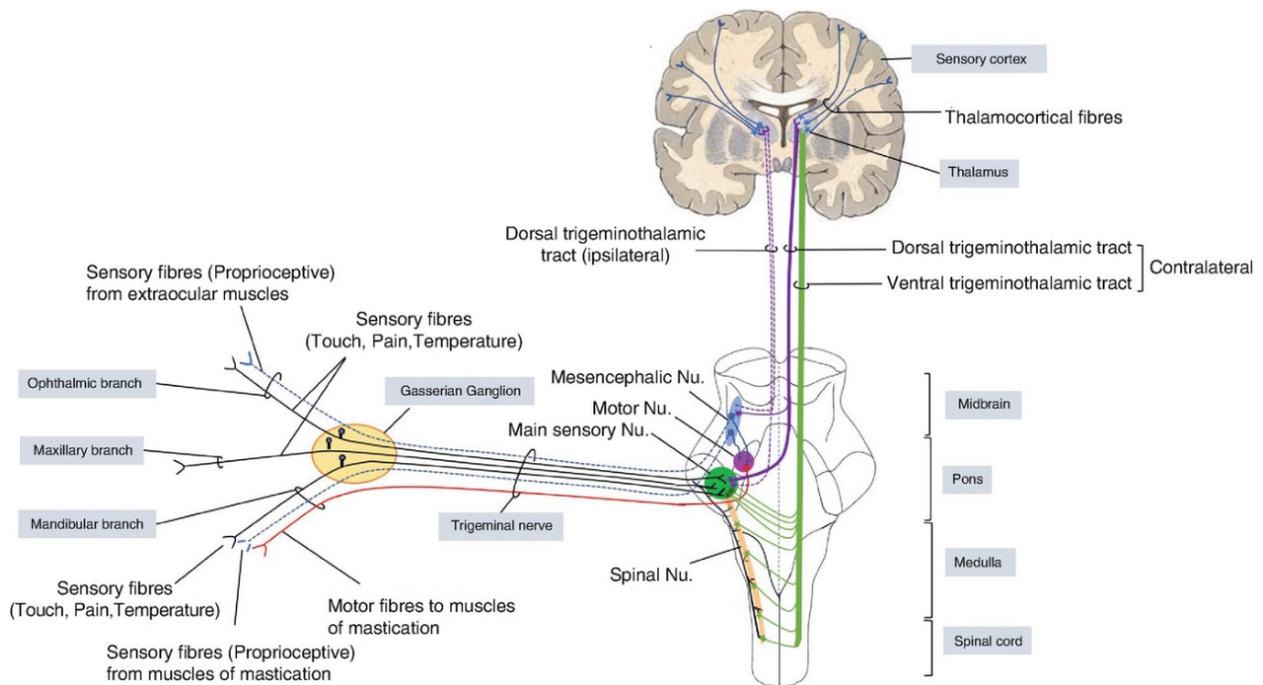


Figure 8. Principales connexions afférentes et efférentes aux noyaux sensoriels du trijumeau. Les différentes branches du nerf du trijumeau (ophtalmique, maxillaire et mandibulaire) convergent en passant le ganglion de Gasser pour former le nerf du trijumeau. L'information sensorielle encodée par le nerf trigéminal est acheminée au complexe trigéminal sous la forme d'un ensemble de faisceaux d'axones (tractus spinal). Relayée secondairement au NVsnpr et NVsp, l'information sensorielle empruntera le tractus trigémino thalamiques pour être acheminée au thalamus. Adapté de Singh, (2019).

3.2.4 Noyau moteur du trijumeau

Situé dans la partie supérieure dorsale du pont, ce noyau est adjacent au NVsnpr (Singh, 2019). Il contient les MNs innervant les muscles masticateurs (excepté ceux innervant le ventre postérieur du digastrique) et quelques INs. Les axones des MNs sortent du tronc cérébral au niveau du pont pour rejoindre les muscles masticateurs. En plus des muscles masticateurs, les MNs du NVmot innervent des muscles non masticateurs tels que le tenseur du palais (Keller et al., 1983) et le tenseur du tympan (Spangler et al., 1982; Reuss et al., 2009).

Les noyaux qui projettent au NVmot comprennent la PCRt et son extension rostrale, la PeriV qui entoure le NVmot, le NVspo et la partie dorsale du NVsnpr (Travers and Norgren, 1983; Landgren et al., 1986; Kolta et al., 2000). Il existe également des connexions entre les neurones de la PCRt,

du NVspo et NVsnpr et les MNs des noyaux moteurs du nerf VII et XII (Travers and Norgren, 1986; Pinganaud et al., 1999). Enfin, il existe également des INs, à proximité des noyaux tout juste présentés, faisant des synapses avec chacun d'eux (Travers and Norgren, 1983; Kolta et al., 2000; Bourque and Kolta, 2001).

Le NVmot montre également une organisation myotopique (**Figure 9**) comprenant une division dorsolatérale qui s'étend sur la longueur rostro-caudale du noyau et une division ventro-médiane retrouvée dans les deux tiers caudaux du noyau (Mizuno et al., 1975; Limwongse and DeSantis, 1977; Sasamoto, 1979; Jacquin et al., 1983; Lynch, 1985; Rokx and van Willigen, 1985). Les muscles de fermeture de la mâchoire que sont le masséter, le temporal et le ptérygoïde médian sont situés dans le segment dorsolatéral alors que les MNs de la partie ventro-médiane innervent les muscles d'ouverture de la mâchoire (digastrique antérieur, mylohyoïde). Chez le lapin, on retrouve en plus à l'extérieur du NVmot, des MNs innervant les muscles masséter et digastrique antérieur. Il s'agit du groupe k (Meessen and Olszewski, 1949; Donga et al., 1992; Saad et al., 1997).

On dit que les muscles masticateurs sont fragmentés en compartiments neuromusculaires (Widmer and Morris-Wiman, 2010). Il s'agit de compartiments fonctionnels distincts du muscle ayant des actions biomécaniques communes et pouvant être activés individuellement ou en groupe par le GPC pour une tâche (Widmer and Morris-Wiman, 2010). À cet effet, on retrouve dans le masséter du lapin, environ vingt-trois différents compartiments neuromusculaires activés individuellement par les axones d'une même unité motrice (English et al., 1999; Widmer et al., 2003). Les différentes combinaisons de compartiments neuromusculaires activés par les neurones prémoteurs permettent de générer divers mouvements de mâchoire et d'affiner le mouvement selon les besoins. Du point de vue fonctionnel, ces données ont toutes leur pertinence dans la structure du GPC.

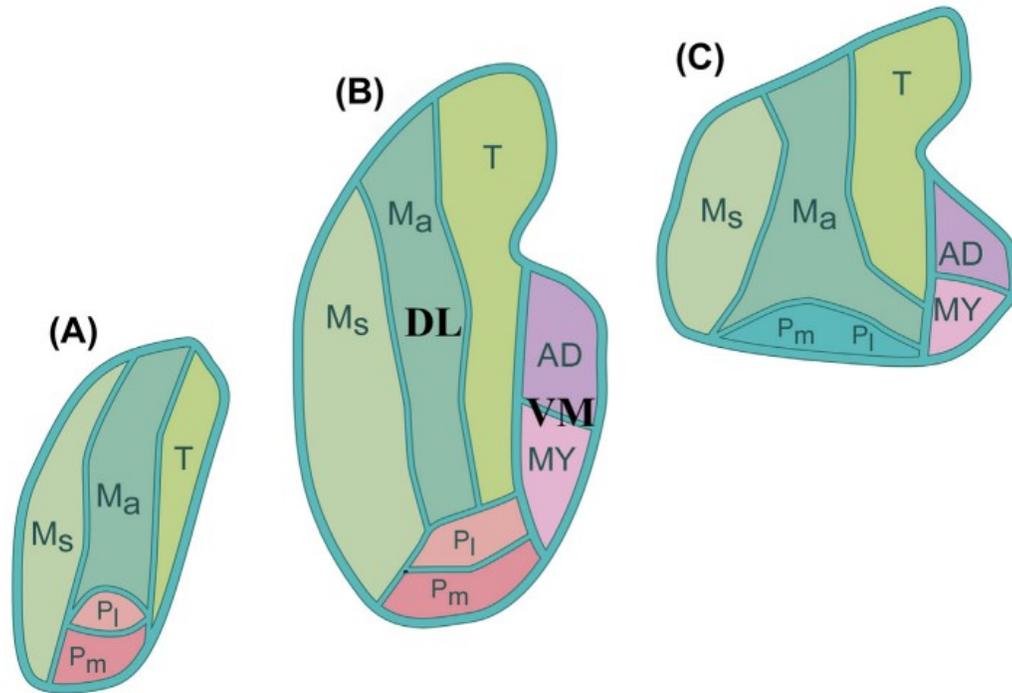


Figure 99. Organisation myotopique du NVmot sur des sections transversales allant de rostral (A) à caudal (C). La subdivision dorsolatérale (DL) s'étend au-delà de la longueur rostrocaudal du noyau, alors que la subdivision ventrolatérale (VM), plus petite, s'étend aux deux tiers caudal (B et C). Les MNs innervant principalement les muscles de fermeture de la mâchoire dans la DL sont regroupés : masséter superficiel (Ms), masséter antérieur profond (Ma), temporal (T), ptérygoïde médian (P_m), ptérygoïde latéral (P_l). Dans la VM, les MNs innervent les muscles d'ouverture : le digastrique antérieur (AD) et le mylohyoïde (MY). Adapté de Travers, (2015).

3.2.5 Interneurones pré moteurs

La région ceinturant le NVmot est appelée la région péritrigéminal (PeriV) et est divisée en quatre zones (**figure 15**) : les aires supratrigéminal (SupV), dorsale au NVmot, intertrigéminal (IntV), entre le NVsnpr et le NVmot, juxtatrígéminal (JuxtV), latérale au NVmot et la formation réticulée parvocellulaire (PCRt), située ventralement au NVmot et s'étendant caudalement jusqu'au NXII (Landgren et al., 1986; Olsson et al., 1986; Capra and Dessem, 1992; Bourque and Kolta, 2001). La PeriV contient des neurones de dernier ordre qui font synapses entre eux ou avec les neurones du NVmot (MNs et INs), et du NVsnpr (Nomura and Mizuno, 1985; Yasui et al., 1985; Shigenaga et al., 1989b; Luo et al., 1991; Yoshida et al., 1998; Kolta et al., 2000; Bourque and Kolta, 2001; Athanassiadis et al., 2005b; Dal Bo et al., 2005; Nakamura et al., 2008).

4. Comportements moteurs rythmiques

4.1 Le réflexe masticateur

Dès la fin du 19^{ème} siècle, on s'intéresse déjà aux mécanismes qui régissent le contrôle nerveux de la mastication. On savait déjà chez le chat, le lapin, le singe et certains rongeurs que la stimulation électrique répétitive d'une aire du cortex moteur et de structures sous-corticales évoquait des mouvements rythmiques de la mâchoire et de la langue s'apparentant à ceux de la mastication normale (Ferrier, 1886; Gad, 1891; Rethi, 1893; Miller, 1920; Bremer, 1923).

La coordination de la mastication ainsi que son caractère rythmique sont attribués à l'alternance de deux réflexes commandés par les MNs du NVmot. En particulier, Charles Scott Sherrington propose, chez le chat, un mécanisme où la mastication est un jeu de réflexe biphasique : un réflexe d'ouverture et un réflexe de fermeture de la mâchoire.

Ainsi, en 1917, il observe qu'un stimulus appliqué au niveau de la cavité orale (les gencives ou le palais), induit (lorsque la mâchoire est initialement fermée) un mouvement rapide d'ouverture puis de fermeture de la mâchoire dans des animaux décérébrés. De plus, la stimulation répétitive (applications répétées de stimuli sur les gencives, dents ou palais) induit un mouvement de mastication : des ouvertures de la mâchoire intercalées de fermetures de mâchoire. « *L'action rythmique de mastication est exécutée par réflexe, par des réouvertures constantes de la mâchoire* ». Ainsi, « *après avoir été initié par la première bouchée, un réflexe de mastication tend à se soutenir tant et aussi long qu'il y a un élément à croquer dans la bouche* » (Sherrington, 1917). La mastication est décrite comme un cycle perpétuel d'ouvertures de la mâchoire.

Plus tard, Bremer et Rioch renforcent cette théorie en réfutant l'existence de centre intermédiaire de la mastication supra-bulbaire. En 1923, Bremer avance que le caractère rythmique de la mastication ne peut être que dû au fait que le cortex agisse directement sur les noyaux moteurs innervant les muscles de la mâchoire, mais plutôt par une inhibition directe des muscles de fermeture de la mâchoire (Bremer, 1923). Chez le cochon d'Inde, Rioch, (1934) étaye un raisonnement similaire. Ce serait l'existence de fibres inhibitrices intracorticales qui permettent les mouvements d'ouverture ou de fermeture de mâchoire. Le modèle du réflexe de mastication est une vision qui se perpétuera au moins jusqu'à la fin des années 60. On continue alors de soutenir

le modèle à l'aide de techniques plus raffinées et de données électrophysiologiques (Kidokoro et al., 1968).

4.2 Autres comportements rythmiques

La mastication n'était pas le seul comportement rythmique moteur reposant sur un modèle réflexe. Sherrington supportait notamment cette théorie dans quelques-uns de ses travaux (Sherrington, 1913, 1917). Dans des animaux décérébrés ou des préparations spinales de chats, de chiens ou de grenouilles, « *le réflexe de mouvement de la patte est aussi facilement évoqué* » (Sherrington, 1913). Le mouvement de flexion de la patte se présente en deux temps. L'excitation de la patte résulte en une flexion qui donne un mouvement de marche. L'extenseur servira de rebond entre les stimulations successives. La locomotion est vue comme l'alternance de deux phases d'un réflexe résultant de l'application récurrente d'un seul mode de stimulation (avec inhibition donc rebond) (Sherrington, 1917).

Quant à la respiration, elle est notamment expliquée par le concept des « demi-centres » (Brown, 1914) dépendants d'inhibition synaptique. L'activité inspiratoire dépasse un seuil qui déclenche un réseau inhibiteur s'intercalant entre les inspirations; on parle de périodes réfractaires ou expirations.

4.3 Un changement de paradigme

Magoun et al., (1933) supposent que la stimulation de sites bulbaires spécifiques actionne un site rythmique contrôlant la mastication. Cette vision était toutefois en décalage avec celle avancée par Sherrington. Dellow and Lund, (1971) démontrent l'existence d'un centre dans le tronc cérébral générant le patron masticateur.

Afin de prouver une telle existence, Dellow and Lund, (1971) ont mené une étude dans laquelle de lapins étaient anesthésiés, paralysés, décorticalisés. Il avait déjà été montré que l'animal décérébré était en mesure de mastiquer (Bazett and Penfield, 1922; Bremer, 1923). Malgré ces manipulations, Dellow and Lund, (1971) étaient toujours en mesure de générer une activité motrice s'apparentant à la mastication naturelle, en réponse à des stimulations électriques du putamen (une structure des ganglions de la base associée au contrôle moteur; Ghandili and Munakomi, 2023) ou des voies descendantes cortico-bulbaires parallèlement à la mesure de bouffées d'activité dans les nerfs XII et mandibulaire en phase avec des mouvements de mastication. Par ailleurs, l'activité des nerfs

innervant respectivement les muscles d'ouverture et de fermeture de la mâchoire étaient en antiphase. Finalement, le sectionnement des nerfs branchiaux et cervicaux pour bloquer le retour d'informations sensorielles en plus de la moelle épinière des lapins paralysés n'a pas empêché d'observer des bouffées d'activité dans le noyau hypoglosse en réponse aux stimulations. Il a été conclu de ces expériences de mastication fictive qu'un générateur de patron du tronc cérébral qui pouvait être activé par des entrées spécifiques corticales des centres supérieurs ou sensorielles de la cavité orale, contrôlait la composante rythmique de la mastication.

L'expérience ayant prouvé la nécessité et la suffisance du tronc cérébral pour générer les paramètres de base de la mastication nous amènera donc à définir le concept de GPC dans la section suivante.

5. Générateurs de patrons centraux

Feldman et Grillner proposent en 1983 le mécanisme fondamental qui régit les mouvements rythmiques tels que ceux que nous venons de mentionner. Les circuits neuronaux qui les permettent sont innés. Par exemple, le nouveau-né mammifère respire de lui-même.

Les patrons rythmiques moteurs sont sous la gouverne de quatre composantes qui interagissent les unes avec les autres (**figure 10**) :

- 1) Un **centre supérieur** (Higher level centers, **figure 10**) qui initie et maintient le patron approprié d'activité et permettant l'ajustement du mouvement selon l'évolution de l'environnement
- 2) Des **MNs** responsables de la contraction musculaire (Motoneurons, **figure 10**) - réceptacle de l'output rythmique du GPC.
- 3) Un réseau de neurones spinaux ou du tronc cérébral : le **GPC** qui produit un patron rythmique relayé aux MNs (Central pattern generator, **figure 10**).
- 4) Des **récepteurs sensoriels** (Receptors, **figure 10**) qui lorsqu'activés fournissent un flot d'informations nécessaires à l'ajustement et l'adaptation des mouvements.

Les centres supérieurs ont la capacité d'amorcer et d'arrêter les mouvements selon une séquence temporelle dépendante des éléments de l'environnement extérieur. Bien que non essentiel à la synergie des mouvements moteurs, le blocage des entrées corticales au réseau permettra

l'observation de mouvements très mécaniques ne bénéficiant pas d'adaptabilité. Certaines expériences montrent que les chats spinalisés n'évitent plus les objets lors de la locomotion. La synergie du mouvement est contrôlée par un gradient de signaux activant les voies descendantes de contrôle du niveau d'activité du GPC. Des régions comme le cortex, le cervelet, le tronc cérébral travaillent en unisson pour optimiser la performance du mouvement.

Il est impératif qu'en tant que réceptacle du rythme, les MNs reçoivent le bon patron spatio-temporel. Il doit y avoir un bon « *timing* », une amplitude suffisante d'activité des MNs. L'activité des MNs doit être minutieusement régulée sans quoi le mauvais mouvement serait initié (flexion d'un membre au lieu de son extension). Les MNs reçoivent ainsi périodiquement une multitude de signaux inhibiteurs et excitateurs en provenance d'INs du GPC (Edgerton et al., 1976; Jordan, 1981; Chandler and Goldberg, 1982; Stein et al., 1982; Russell and Wallén, 1983). Les commandes d'excitation ou d'inhibition proviennent d'entrées d'informations originant de récepteurs sensoriels ou des centres supérieurs.

Les mouvements rythmiques (locomotion, respiration, mastication) sont GPC dépendant comme l'expliquent Feldman et Grillner, (1983). Ces réseaux de neurones confinés au tronc cérébral ou à la moelle épinière génèrent un rythme qui est relayé aux MNs et persiste malgré la section des entrées sensorielles et corticales. L'activité motrice en l'absence d'un tel retour s'apparente presque au patron observé à l'état naturel. Toutefois, dire que les MNs jouent un rôle direct dans la genèse du rythme n'est pas juste. C'est une tâche qui revient au réseau du GPC localisé dans la moelle épinière (locomotion) ou encore dans le tronc cérébral (mastication et respiration). Les afférences sensorielles sont primordiales pour moduler le degré d'activité de muscles individuels ainsi que la coordination musculaire globale et ainsi faire en sorte que les mouvements ne soient pas stéréotypés.

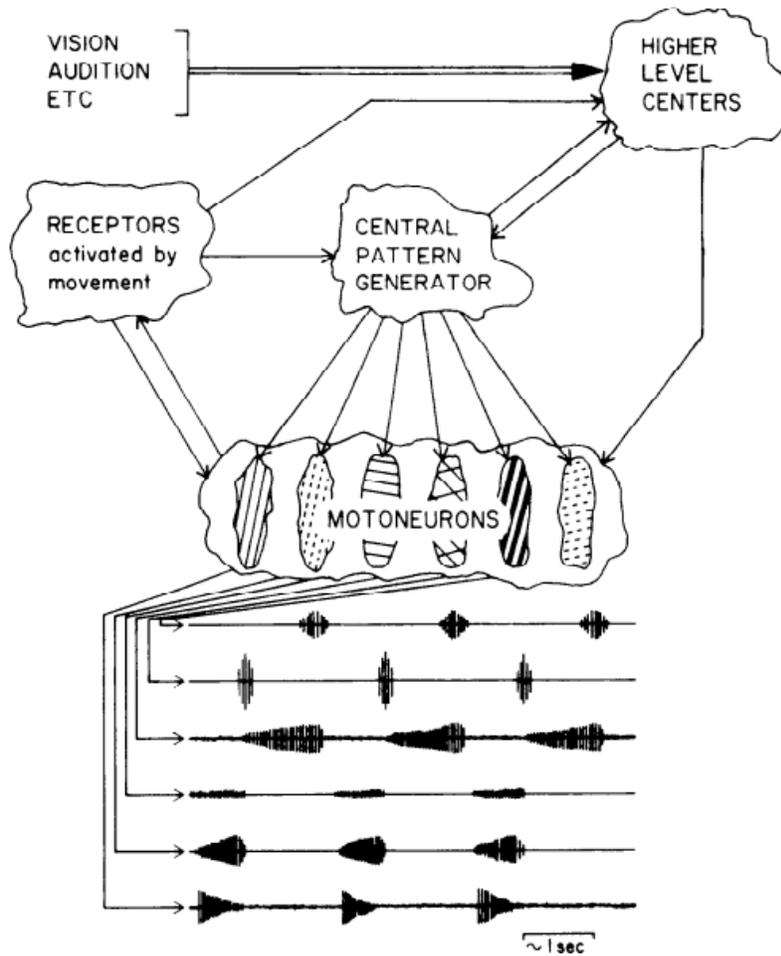


Figure 10. La genèse des mouvements rythmiques peut être considérée comme étant l'interaction de quatre composants. Différents patrons rythmiques d'activité des motoneurons (neurogramme du bas), sous-tendent les mouvements coordonnés qui en résultent. Adapté de Feldman and Grillner, (1983).

Deux mécanismes s'opposent et nous sont proposés pour expliquer la genèse du rythme au sein d'un GPC (Harris-Warrick, 2010). Le rythme est soit actionné par des neurones à oscillations endogènes (**neurones pacemaker**) ou par la computation synaptique au sein du réseau (**réseau pacemaker**). La première hypothèse suggère que ces neurones disposent de propriétés intrinsèques leur permettant une activité rythmique même en l'absence d'inputs synaptiques. Ils relaient le rythme à d'autres neurones et s'ils sont inhibés, le rythme s'arrête. Dans la seconde hypothèse, c'est le patron de connectivité synaptique entre cellules toniquement actives ou silencieuses qui génère l'output rythmique. Si des neurones pacemaker existent, ils ne sont pas nécessaires à la genèse du rythme.

5.1 La locomotion

Le concept de Brown soulevé plus haut dans le cas de la respiration a également été théorisé pour la locomotion et exposé par Grillner, (1975). Il était question d'un centre générateur de rythme dans chaque membre. En d'autres termes, il y aurait un demi-centre pour le fléchisseur et un second pour l'extenseur (Brown, 1914). Les centres des membres de gauche et de droite se coupleraient en alternance pour assurer la marche (Brown, 1913, 1914). Le relai entre fléchisseur et extenseur était expliqué par une inhibition entre les demi-centres d'un même membre. Ainsi, après une période, la fatigue accumulée mènerait à l'arrêt de l'activité du fléchisseur et une levée de l'inhibition du demi-centre extenseur. À son tour, l'activité du fléchisseur se serait inhibée. De cette façon, le rythme locomoteur serait généré. Toutefois, ce modèle s'apparentant au GPC, ne prenait pas en compte la variabilité des patrons locomoteurs observée.

On propose plus tard, l'idée formelle d'un GPC locomoteur (**Figure 11**; Grillner, 2011), basée également sur l'existence de demi-centres (Perret and Cabelguen, 1980; Kriellaars et al., 1994). Ce modèle repose sur deux composantes. La première contrôle le patron et l'amplitude d'activité des MNs alors que la seconde génèrerait le rythme en lui-même (McCrea and Rybak, 2008). La genèse du rythme n'est pas encore claire. Deux écoles de pensée s'opposent. Certains admettent que les neurones n'ont pas de propriétés intrinsèques de type « pacemaker » et que le rythme émane d'interactions synaptiques. D'autres argumenteront plutôt en faveur de l'existence de propriétés intrinsèques aux neurones du circuit.

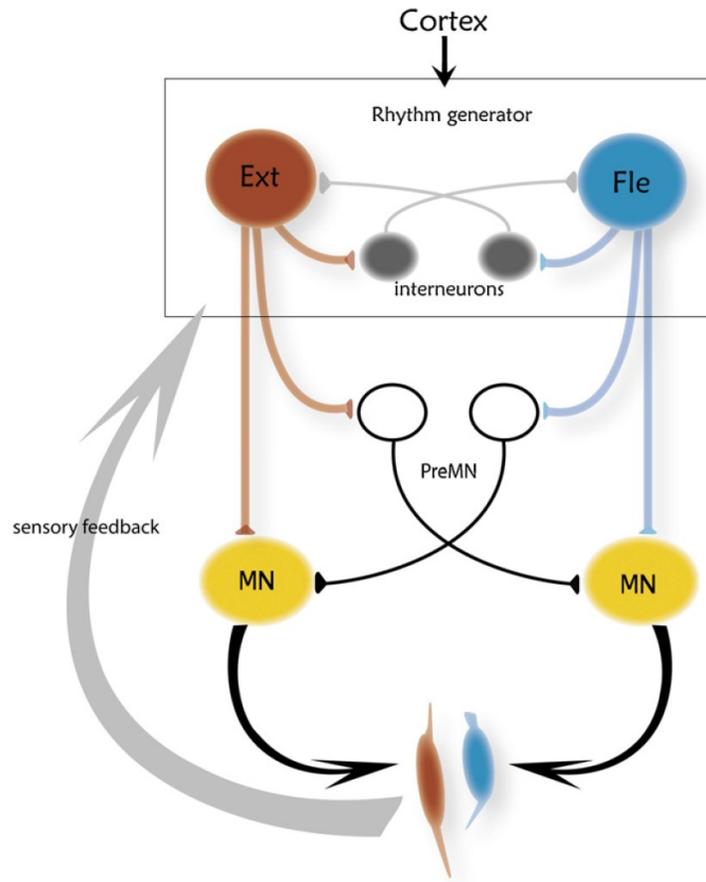


Figure 11. Illustration schématique des modèles de demi-centre qui produisent une activité rythmique alternée entre les fléchisseurs (Fle en bleu) et les extenseurs (Ext en rouge). Les neurones des fléchisseurs et des extenseurs ont une projection vers les motoneurones innervant les muscles (également en bleu et rouge) impliqués dans le mouvement rythmique. Dans le modèle de Graham Brown (encadré), l'inhibition mutuelle par les interneurons inhibiteurs (en gris) assure une activité alternée entre deux demi-centres (fléchisseur en bleu et extenseur en rouge). La fatigue qui se développe dans les neurones inhibiteurs serait responsable de la commutation entre les deux demi-centres. Dans les modèles ultérieurs, le circuit du GPC est divisé en deux niveaux : un premier (à l'intérieur de la boîte) qui génère le rythme alternatif de base et un second composé de neurones prémoteurs qui déterminent l'enveloppe du patron de décharge des MNs. Les entrées corticales et sensorielles sont utiles pour déclencher ou rectifier le tir. Adapté de Morquette et al., (2012).

5.2 La respiration

Chez les mammifères, les neurones générant le rythme respiratoire sont retrouvés dans la région médullaire ventrale du tronc cérébral. On parle du Complexe pré-Bötzing (CPB) (Smith et al., 1991). Ce complexe bilatéral est essentiel et suffisant à la genèse et modulation respiratoire (Muñoz-Ortiz et al., 2019). Le mécanisme supportant la genèse du rythme dans les neurones du CPB demeure inconnu. De premières démonstrations montraient qu'elle était modulée par des courants ioniques de type I_{NaP} (Rybak et al., 2003; Koizumi and Smith, 2008) ou I_{CAN} (Del Negro et al., 2005) suggérant donc leur implication dans la genèse des décharges neuronales rythmiques observées. Toutefois, l'étude approfondie du rôle de I_{CAN} , par exemple, et de ses mécanismes d'activation (Pace et al., 2007; Pace and Del Negro, 2008; Rubin et al., 2009; Krey et al., 2010; Beltran-Parrazal et al., 2012; Ben-Mabrouk et al., 2012) a produit des données inconsistantes. Un nouveau cadre dans lequel un ensemble d'excitations synaptiques récurrentes engendrerait le rythme dans les neurones inspiratoires du CPB, est désormais proposé (Del Negro et al., 2009).

6. Circuits neuronaux contrôlant la mastication

6.1 Les centres supérieurs de la mastication

En 1886, Ferrier est le premier à montrer que la stimulation d'une aire corticale bien définie génère des mouvements de mâchoire. Identifiée comme l'aire corticale masticatrice (ACM), elle est investiguée dans plusieurs études (Ferrier, 1886; Gad, 1891; Rethi, 1893; Miller, 1920; Bremer, 1923). Bremer, (1923) constate que la stimulation de divers territoires génère trois patrons différents de mouvements de mâchoire (rongement, rumination, mastication verticale). Plus tard, Lund et al., (1984) poursuivent les travaux et démontrent l'organisation kinésio-topique des mouvements de mâchoire au sein de l'ACM (**Figure 12**). Ainsi, chez le lapin, la stimulation de la zone antérieure génère un patron de mastication de type préparatoire dans la séquence masticatrice (**Figure 12**). La stimulation de la zone postérieure et latérale engendre des cycles de réduction puis de prédégultion si la stimulation est soutenue. Aussi bien du côté droit du cortex que du gauche, il est possible de générer des mouvements miroirs (**Figure 12**; Lund et al., 1984b). L'ACM des animaux carnivores et des primates est relativement restreinte par rapport à celle observée chez les rongeurs et les lagomorphes (Ferrier, 1886; Bremer, 1923; Brooks, 1940; Kawamura and

Tsukamoto, 1960a, 1960b; Sumi, 1969). Chez certaines espèces, l'ACM englobe complètement les représentations somatotopiques de la mâchoire, du visage et de la langue dans le cortex moteur primaire (M1) alors qu'elle les chevauche partiellement chez d'autres (homme et primate).

Stimuler l'ACM chez l'homme induit une activation bilatérale des muscles de la mâchoire par l'activation de projections cortico-bulbaires (tractus pyramidaux (PT); Murray, 2016) à la formation réticulée du tronc cérébral et aux alentours des NVmot (Nordstrom, 2007). Il existe aussi des évidences au fait que l'aire somato-sensorielle primaire, M1 et l'ACM projettent directement au complexe trigéminal et la formation réticulée parvocellulaire (Chang et al., 2009; Yoshida et al., 2009). Toutefois, il n'est pas établi que des projections corticales atteignent les MNs trigéminaux (Hatanaka et al., 2005). Certaines données de la littérature suggèrent l'existence de projections cortico-bulbaires directes à ces MNs (Cruccu et al., 1989; Nordstrom, 2007). Par exemple, les projections aux MNs des masséters proviendraient de l'ACM contralatérale alors que les entrées corticales aux MNs digastriques seraient bilatérales indiquant un contrôle indépendant des muscles de fermeture de la mâchoire de chaque côté (Widmalm et al., 1988). A contrario, des expériences utilisant des injections de traceurs rétrogrades dans les aires associées aux mouvements de la mâchoire (Hatanaka et al., 2005) suggèrent qu'il y aurait très peu de projections cortico-bulbaires directes. Les projections cortico-bulbaires atteindraient des aires prémotrices comme la SupV ou d'autres structures comme le ganglion de la base (Yoshida and Precht, 1971) avant d'atteindre les MNs. Ceci expliquerait que la mastication puisse être évoquée par la stimulation d'autres régions sous-corticales telles que l'hypothalamus ou l'amygdale (Kawamura and Tsukamoto, 1960a; Sumi, 1971; Lund and Dellow, 1973; Nakamura and Kubo, 1978; Nozaki et al., 1986b; Hashimoto et al., 1989). Que les neurones corticaux envoient ou non des projections directement aux MNs du trijumeau, il semble nécessaire que le cortex reçoive des informations sensorielles des afférences oro faciales pendant le mouvement pour évoquer le bon mouvement masticateur (Lund and Lamarre, 1974; Sessle et al., 2005). L'ablation de M1 ou de l'ACM cause des difficultés de coordination masticatrice lors de la mastication évoquée par stimulation de régions sous-corticales. Ainsi, engager la mastication devient plus difficile alors que le temps de la séquence masticatrice augmente (Enomoto et al., 1987; Yamamura et al., 2002). Les centres corticaux contribuent donc à la modulation continue du patron masticateur en changeant la distribution d'activation corticale, reflétant le retour d'informations sensorielles, et favorable à la sélection du bon patron moteur; il y a donc modulation des paramètres tels que la durée de cycle,

durée et amplitude de décharges EMG (Lund et al., 1984b). En d'autres termes, le cortex permettrait un contrôle minutieux des forces déployées par les muscles masticateurs lorsque l'on mange (Cruccu et al., 1989; Nordstrom, 2007).

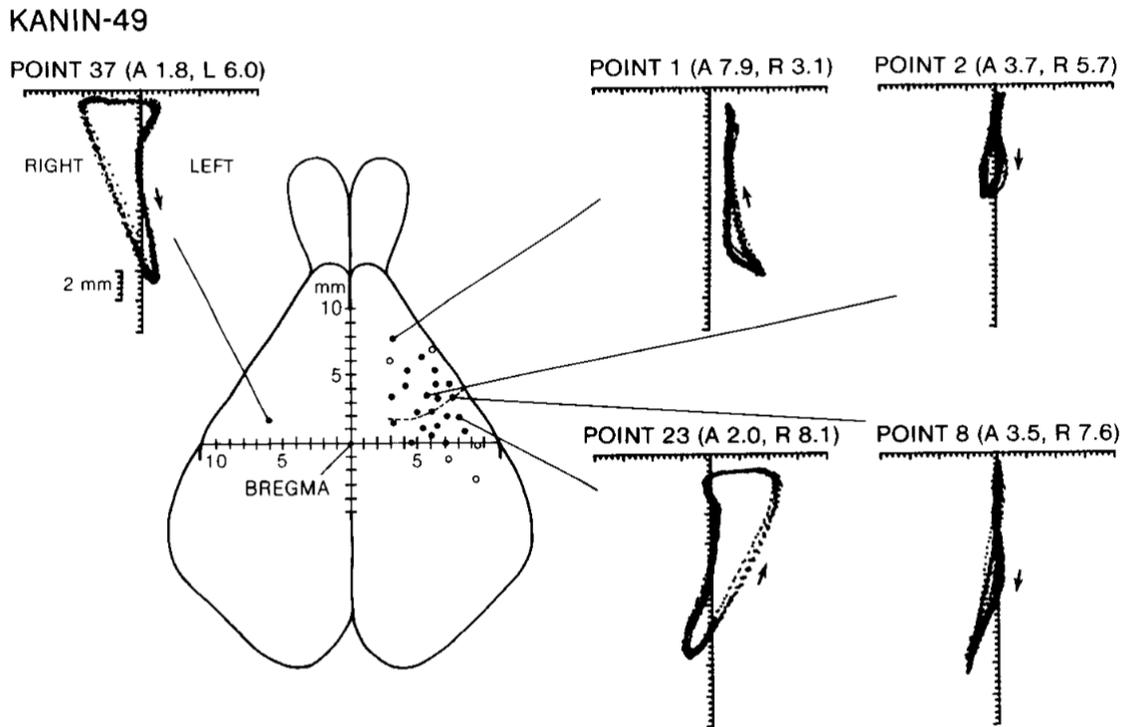


Figure 12. Cortex cérébral d'un lapin avec des sites de stimulations où la mastication a pu être évoquée par stimulation électrique répétitive (cercles pleins). Les graphes représentent des exemples de mouvements de la mandibule évoqués par la stimulation de certains sites. La ligne courbée délimite les zones antéro-postérieures de la région de laquelle la mastication verticale put être évoquée. En position postérieure à la ligne, des déviations latérales gauches de la mâchoire sont observées lors de la fermeture de sa fermeture; avec du broyage lorsqu'on se rapproche de la ligne médiane. La stimulation de sites comparables dans le cortex gauche a produit des mouvements miroir. Adapté de Lund et al., (1984b).

6.2 Le générateur de patron central masticateur

6.2.1 Premier modèle

Dans les années 80, des observations anatomiques et électrophysiologiques ont conduit à présenter le GPC masticateur comme possédant deux composantes. Une première composante génératrice du rythme localisée dans la formation réticulée bulbaire médiane (MBRF) et un générateur de patron modulateur de l'activation des MNs trigéminaux, c'est-à-dire la formation réticulée parvocellulaire (PCRF) (**figure 13**; Chandler and Tal, 1986; Nozaki et al., 1986a,b).

La MBRF est elle-même subdivisée en trois zones (Chandler and Tal, 1986; Nozaki et al., 1986a,b) : médiane (noyau réticulaire gigantocellulaire (GC), PGC et les noyaux pontis oralis et caudalis (nPontc)), latérale (noyau réticulaire parvocellulaire) et les noyaux du raphé.

Cette conception du GPC reposait principalement sur trois éléments de preuve obtenus chez le cochon d'Inde. Dans un premier temps, des études anatomiques et électrophysiologiques avaient montré que les neurones des noyaux de la MBRF reçoivent des projections directes, principalement controlatérales, de l'ACM. (Nozaki et al., 1983,1986a; Yasui et al., 1985). Ainsi des injections de traceur (HRP-Peroxydase de raifort) dans le dPGC ont marqué de façon rétrograde bilatéralement les cellules pyramidales d'une zone corticale correspondant à l'AMC (Nozaki et al., 1986a). Dans un deuxième temps, des lésions au niveau de la MBRF abolissent les mouvements rythmiques de la mâchoire évoqués par la stimulation de l'AMC (Chandler and Tal, 1986; Nozaki et al., 1986a). La capacité à induire des MRM (mouvements rythmiques de mâchoire) par stimulation corticale répétitive et les réponses de courtes latences dans les MNs du digastrique dépendent essentiellement de l'intégrité de régions de la MBRF (Chandler and Tal, 1986). Finalement, il avait été observé que certains neurones de la MBRF sont rythmiquement actifs pendant la mastication fictive (Nozaki et al., 1986b). En effet, la stimulation de l'AMC évoque des décharges toniques à latence monosynaptique dans les neurones du PGC controlatéral (**Figure 13**). À leur tour, ces derniers projettent vers un groupe plus dorsal situé dans le GCo qui décharge en bouffées rythmiques avec le même rythme que celui observé dans les MNs trigéminaux (Chandler et al., 1990; Chandler and Tal, 1986; Nozaki et al., 1986a,b).

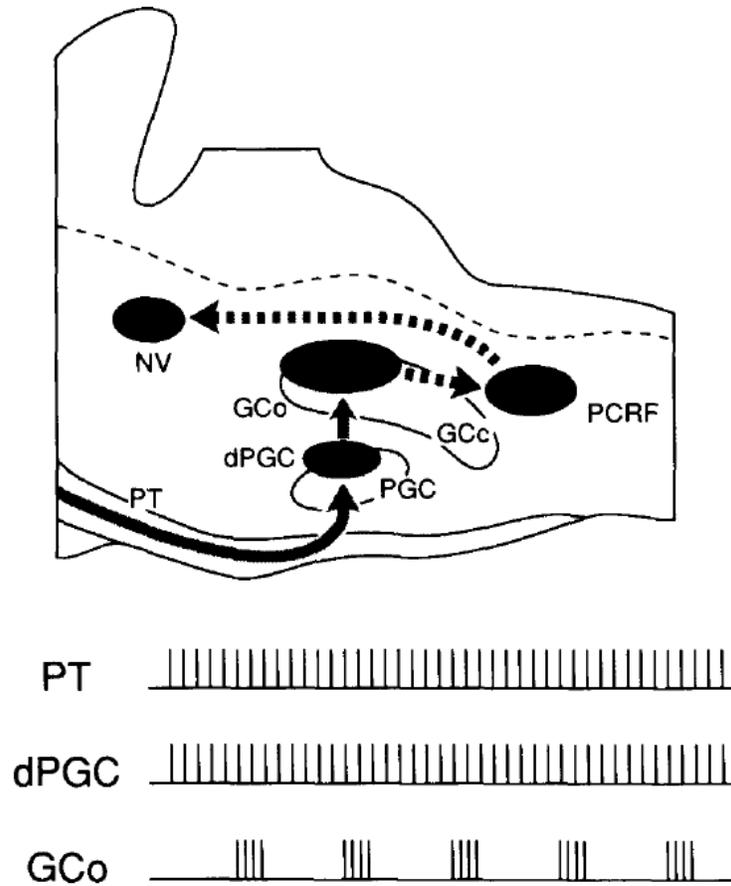


Figure 13. Ancien modèle du GPC masticateur chez le cochon d'Inde. Le panneau supérieur montre une coupe sagittale du tronc cérébral sur laquelle est représenté schématiquement le réseau nerveux allant du tractus pyramidal au noyau moteur du trijumeau (voie cortico-trigéminal); les flèches pleines et brisées représentent respectivement les activités neuronales non rythmiques et rythmiques, ce qui indique que le rythme masticateur est généré dans le GCo. Les tracés en-dessous de la coupe illustre les patrons de décharge de neurones uniques enregistrés à partir de sites respectifs dans la voie cortico-trigéminal motrice ; le rythme est généré dans le GCo (tracés du bas) et entraîné par les neurones PCRF (représentation schématique) et les motoneurones trigéminaux (représentation schématique). Abréviations: PT, tractus pyramidaux. dPGC, partie dorsale du noyau paragigantocellulaire. PGC, noyau paragigantocellulaire. GCo, partie orale du noyau gigantocellulaire. GCc, partie caudale du noyau gigantocellulaire. PCRF, formation réticulée parvocellulaire. NV, noyau moteur du trijumeau. Adapté de Nakamura and Katakura, (1995).

Or, comme la MBRF n'avait pas de projections directes vers le NVmot, exécutant moteur essentiel dans un modèle de GPC. Nakamura et al. (1995) revoient le modèle en intégrant au GPC les INs de la région PCRF (équivalente au PCRt chez le rat et la souris), adjacente au NXII. Ces neurones prémoteurs actifs projetant directement aux MNs du trijumeau (Nozaki et al., 1993) leur

relaieraient la sortie du générateur de rythme dans la MBRF (**Figure 13**) (Mizuno et al., 1983; Travers and Norgren, 1983; Landgren et al., 1986; Moriyama, 1987; Appenteng et al., 1989; Chandler et al., 1990; Moore and Appenteng, 1990).

6.2.2 Révision du modèle

Toutefois, d'autres données réfutèrent ce modèle. Les études chez le lapin n'ont pas permis d'observer d'effet sur la mastication lors de la désactivation de la région du GC dans la MBRF (Scott et al., 2003). Il a plutôt été constaté qu'une région légèrement rostrale par rapport à celle contenant le GC et comprenant le nPontc semblait jouer un rôle important dans la modulation du patron masticateur (**Figure 14**; Scott et al., 2003). Cette région reçoit de l'information corticale et périphérique et, de plus, des injections locales d'anesthésique (lidocaïne) dans cette région modifient la composante motrice masticatrice (Scott et al., 2003). Cette zone a très peu de projections vers les MNs trigéminaux, mais envoie de nombreuses projections vers les INs situés dans la zone bordant le NVmot (**Figure 14**) et dans le NVsnpr adjacent (Kolta et al., 2000; Athanassiadis et al., 2005b; Dal Bo et al., 2005).

Lors d'expériences de mastication fictive *in vivo* (mastication provoquée par la stimulation de l'AMC chez des rats et lapins paralysés et anesthésiés), on enregistre de l'activité rythmique dans plusieurs noyaux trigéminaux (Moriyama, 1987; Donga and Lund, 1991; Inoue et al., 1992; Westberg et al., 1998; Tsuboi et al., 2003). Toutefois, *in vitro*, seuls les neurones de la partie dorsale du NVsnpr et quelques neurones de sa région adjacente c'est-à-dire la SupV semblaient avoir les propriétés intrinsèques pour décharger rythmiquement (Sandler et al., 1998; Bourque and Kolta, 2001; Brocard et al., 2006; Hsiao et al., 2007). Ceci amène à réévaluer le modèle du GPC initialement proposé (**Figure 14**).

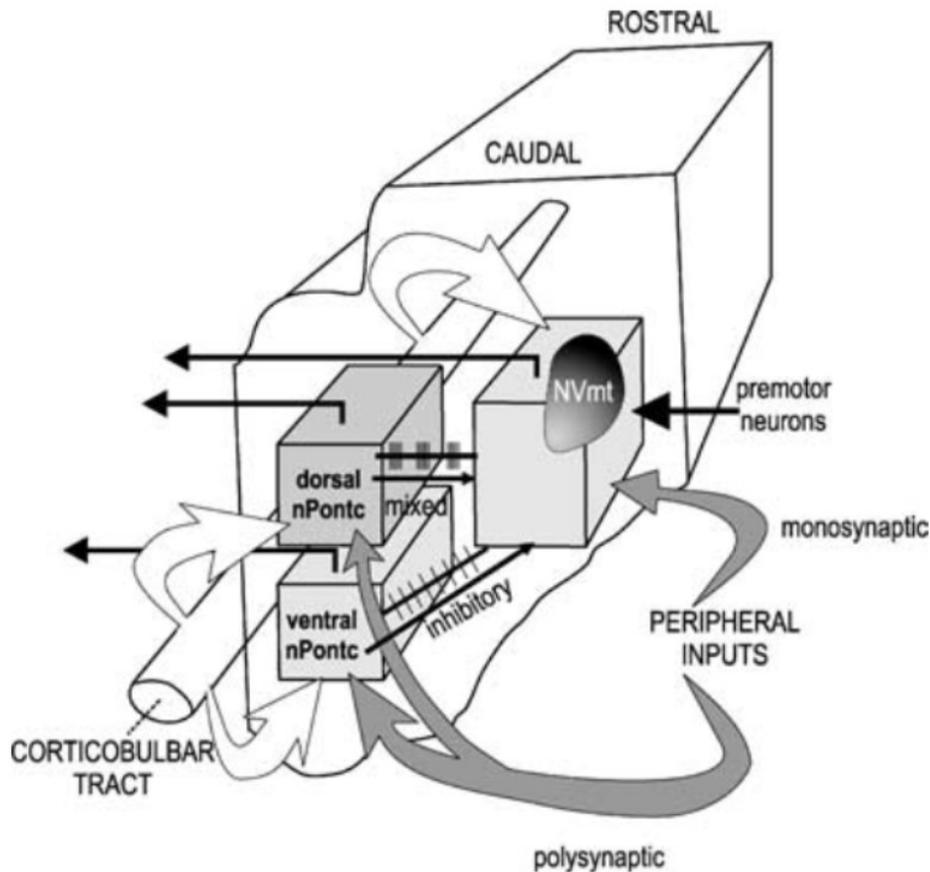


Figure 14. Modèle du GPC masticateur basé sur les connaissances actuelles. Les deux divisions (ventrale et dorsale) du nPonc, ainsi que les neurones prémoteurs situés latéralement et entourant le NVmot, reçoivent des entrées corticales et périphériques (grandes flèches blanches et grisées, respectivement ; Kuypers, 1958 ; Donga & Lund, 1991 ; Westberg et al., 1998, 2001). Les latences sont plus longues dans le nPonc (Westberg et al., 2001). Les neurones dorsaux de nPonc tirent de façon rythmique et les neurones ventraux de nPonc tirent de façon tonique pendant la mastication fictive (Westberg et al., 2001). NPonc se projette vers les interneurones latéraux, qui se projettent ensuite vers NVmot (Kolta et al., 2000). Les flèches noires vers la gauche représentent des connexions commissurales (Donga & Lund, 1991 ; Inoue et al., 1992). Adapté de Scott et al., (2003).

6.2.3 Ontogenèse de la mastication

Chez les mammifères, les premiers mouvements masticateurs apparaissent dans l'utérus. Dans un premier temps, on observe l'ouverture et la fermeture de la mâchoire, des mouvements de langue avant les mouvements de déglutition (Herring, 1985). Incapable de réduire sa nourriture, le nouveau-né se reposera d'abord sur la succion du lait maternel avant qu'il n'acquière ses dents (Herring, 1985; Langenbach et al., 2001).

Deux hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer le mécanisme permettant la transition de la succion à la mastication. Dans la littérature, la première hypothèse suppose qu'il s'agit d'un seul et même réseau qui subit des changements de connectivités et de propriétés intrinsèques au cours de la maturation. Plusieurs études supportant cette hypothèse montrent que la succion peut être induite par la stimulation d'une aire corticale motrice rostrale à celle pouvant évoquer la mastication. Les neurones de ces aires corticales projettent tous vers le noyau réticulé paragigantocellulaire (PGC) du tronc cérébral. Il a ainsi été suggéré que la transition de la succion à la mastication résultait en une réorganisation des projections corticales des aires corticales de la succion et de la mastication vers les centres intermédiaires (Iriki et al., 1988; Tanaka et al., 1999; Jean, 2001; Ishihama et al., 2003; Mistry and Hamdy, 2008). D'autres observations supportent également l'apparition de nouvelles propriétés au sein du réseau au cours de la maturation (Brocard et al., 2006; Ishihama and Turman, 2006; Turman, 2007).

La seconde hypothèse est qu'il y aurait un même réseau alimenté par différentes entrées synaptiques en fonction de l'âge. Sur la base de similarités d'EMG de patrons moteurs, il a été proposé que le réseau supportant la mastication pouvait être une évolution de celui supportant la succion (Langenbach et al., 1992; Westneat and Hall, 1992). En effet, l'idée repose sur les observations que la mastication et la succion impliquent toutes deux les muscles d'ouverture et de fermeture de la mâchoire, mais que la force nécessaire pour broyer les aliments est générée par les muscles de fermeture alors que celle pour la succion est fournie par les muscles d'ouverture (Colley and Creamer, 1958). Ainsi, le générateur de patron central (GPC) produirait des patrons moteurs différents selon l'âge (Rivera et al., 1999; Ben-Ari, 2002).

6.3.4 Noyau sensoriel principal du trijumeau

Traditionnellement considéré comme un relai de second ordre au thalamus (Martin, 2003), les évidences anatomiques chez la souris, le chat, le rat, le lapin (Mizuno et al., 1983; Landgren et al., 1986; Li et al., 1993; Kolta et al., 2000) et expérimentales se sont accumulées en faveur d'un rôle actif du NVsnpr dans la circuiterie du GPC de la mastication.

Sandler et al., (1998) ont été les premiers à montrer que certains neurones du NVsnpr ont la propriété intrinsèque de décharger spontanément en bouffées rythmiques *in vitro*, même en l'absence d'entrées synaptiques. Cette propriété intrinsèque se précise avec l'âge après la naissance jusqu'à ce que l'animal atteigne une maturité coïncidant avec la capacité de mastiquer (Brocard et al., 2006). Il s'avère que ces neurones sont principalement retrouvés dans la région dorsale du NVsnpr (Tsuboi et al., 2003; Athanassiadis et al., 2005b), une région qui projette vers le NVmot. En effet, Tsuboi et al., (2003) observent trois populations de neurones qui ont des comportements différents pendant la mastication fictive : certains neurones voient leurs décharges augmenter de façon tonique, tandis que d'autres déchargent en bouffées rythmiques en phase soit avec l'ouverture ou la fermeture de la mâchoire. Sur la base de cette observation, ils proposent que les neurones du NVsnpr dorsal pourraient former le noyau du GPC de la mastication (Tsuboi et al., 2003). De plus, ils confirment comme d'autres que les divisions dorsale et ventrale du NVsnpr sont fondamentalement différentes (Eisenman et al., 1963; Shigenaga et al., 1986).

En électrophysiologie, notre laboratoire s'est concentré ces dernières années à expliquer fondamentalement les propriétés des neurones du NVsnpr dorsal leur conférant la capacité de décharger de manière rythmique. Ce point sera exposé en détails à la [section 7.2.3](#).

Slaoui Hasnaoui et al., (2020) ont montré récemment par des enregistrements pairés en électrophysiologie que la genèse du rythme dans les neurones du NVsnpr amenait subséquentement les MNs du NVmot à décharger de manière rythmique. De plus, dans la même étude, seulement la moitié des MNs s'activaient avec une courte latence, suivant l'activation du NVsnpr. Le groupe soulève donc l'hypothèse selon laquelle certaines connexions entre le NVsnpr et le NVmot résulteraient d'activations polysynaptiques en provenance du NVsnpr et impliquant des INs de la PeriV. Cette dernière pourraient façonner la commande motrice terminale de la mastication (Kolta, 1997; Bourque and Kolta, 2001; Slaoui Hasnaoui et al., 2020).

Le mécanisme permettant aux neurones de la partie dorsale du NVsnpr, cœur supposé du GPC masticateur, de changer leur patron de décharge d'un mode tonique à rythmique n'est pas totalement élucidé. Nous en fournissons une explication supplémentaire à la [section VII](#).

6.3.5 Les interneurones pré moteurs du trijumeau

Nous avons pu constater à la lumière des données de la littérature exposées au cours des sections précédentes, dans la conception actuelle du GPC, l'activation rythmique des neurones du NVsnpr mène également à une activation rythmique des MNs (Slaoui Hasnaoui et al., 2020). Toutefois, cette activation peut se faire par des connexions mono- ou polysynaptiques suggérant l'activation des INs de la PeriV qui contient la plus grande population de pré-MN du trijumeau (Mizuno et al., 1983; Landgren et al., 1986; Chandler et al., 1990; Stanek et al., 2014; Slaoui Hasnaoui et al., 2020). Les INs des régions de la PeriV possèdent des caractéristiques distinctes des MNs (McDavid et al., 2008) et ont la capacité d'établir des connexions entre eux (**figure 15**) et d'exciter ou inhiber l'activité de MNs (Kolta, 1997; Scott et al., 2003). C'est en cela qu'ils constituent une population unique au sein du complexe trigéminal puisqu'ils participent au GPC masticateur en recrutant potentiellement certaines populations au sein du NVmot. À noter que l'activité des INs peut à son tour être modulée par celle des MNs (**figure 15**).

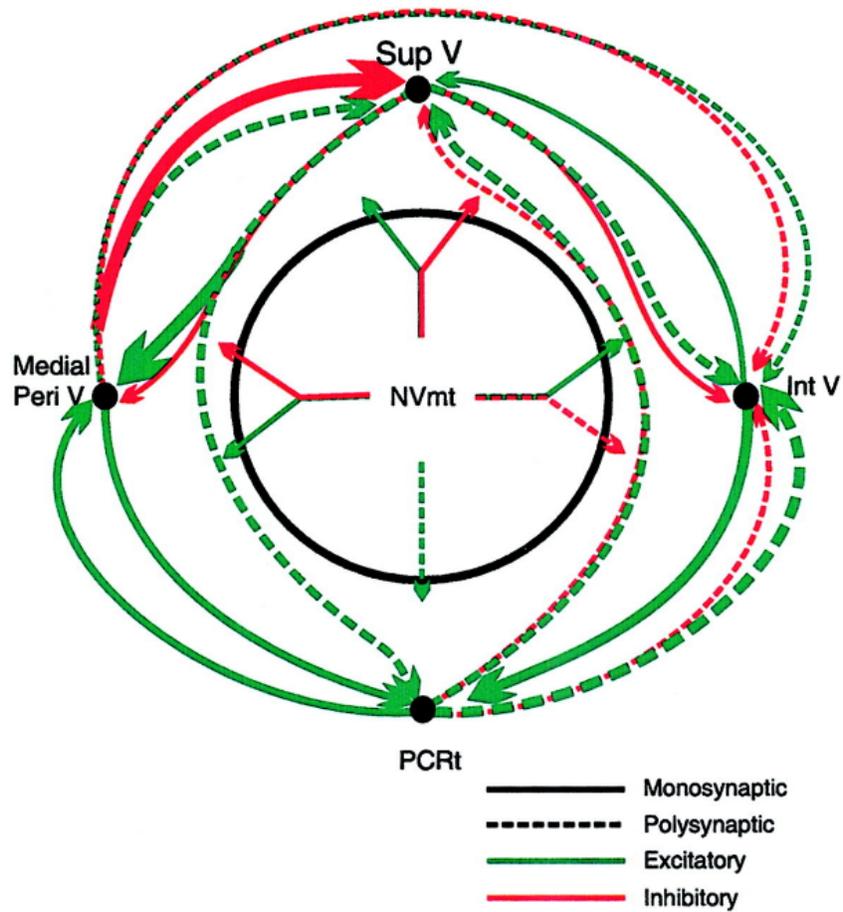


Figure 15. Organisation schématique des connexions entre les régions constituant la PeriV. Les traits pleins représentent les connexions où les réponses ont pu être évoquées dans un intervalle correspondant à des latences monosynaptiques alors que les traits pointillés représentent les connexions di- et oligosynaptiques. Le vert correspond aux entrées excitatrices, et le rouge aux inhibitrices. Abréviations: SupV, région supratrigéminal. IntV, région intertrigéminal. PCRt, formation réticulée parvocellulaire. Medial PeriV, région juxtatrégimale (JuxtV). NVmt, noyau moteur du trijumeau. Adapté de Bourque and Koltz, (2001).

6.3 Retour sensoriel

Tel que nous l'avons soulevé à plusieurs reprises, la mastication n'est pas un mouvement stéréotypé. La consistance de la nourriture, la force à générer, mais aussi sur d'éventuelles perturbations sont tant d'éléments qui peuvent influencer la séquence masticatrice (Grillner, 1981; Rossignol et al., 1988). Les entrées sensorielles sont d'autant plus importantes que leur dynamique excitatrice serait même nécessaire à l'activation du GPC masticateur (Morquette et al., 2015) ou aux transitions entre les cycles masticateurs (Rossignol et al., 1988). Comme nous le verrons prochainement, les afférences sensorielles occupent un rôle de premier plan dans la modulation de la circuiterie du GPC masticateur.

L'information relative à la force appliquée sur les dents est rapportée par des afférences innervant les ligaments parodontaux et dont les corps cellulaires sont localisés dans le ganglion trigéminal (Johansson and Olsson, 1976; Lazarov, 2002). Ces afférences sont actives lorsque l'on utilise les molaires durant la mastication et brièvement au début de la phase de FL (Appenteng et al., 1982; Lund, 1991). Une moindre partie des afférences possèdent leurs corps cellulaires dans le NVmes (Linden, 1978; Gottlieb et al., 1984; Lazarov, 2002), et sont quant à elles activées lorsque l'on mord volontairement les aliments avec les incisives et le demeurent pendant le broyage (ou FL). Pendant la mastication, elles percevraient les augmentations de pression pendant la FL et stimuleraient la fréquence de décharge des MNs de fermeture, occasionnant un allongement de cette phase (Lund, 1991). La fréquence de décharge des afférences parodontales et fusoriales est modulée par la vitesse du mouvement (Appenteng et al., 1982). L'importance des récepteurs parodontaux et fusoriaux est démontrée par Morimoto et al., 1989. En effet, les animaux privés d'afférences intra-orales par lésions du nerf alvéolaire inférieur ou maxillaire sont tout de même capables de mastiquer, mais avec beaucoup de maladresse.

Finalement, les organes tendineux de Golgi, sensibles aux changements de tension musculaire, ainsi que la capsule articulaire temporo-mandibulaire sont également des vecteurs d'information sensorielle. Le dernier renseigne notamment sur la position et la vitesse de déplacement de la mandibule (Boyd, 1954; Skoglund, 1956; Kawamura and Majima, 1964; Kokai et al., 2007) pendant la phase d'ouverture de la séquence masticatrice (Tsuboi et al., 2009).

Les mouvements de mâchoire génèrent des réponses sensorielles qui ont souvent tendance à déclencher des réponses réflexes dans les muscles d'ouverture ou de fermeture. Le système masticateur est un modèle où il est nécessaire d'intégrer les réflexes utiles pendant le mouvement tout en supprimant les réflexes potentiellement perturbateurs qui pourraient empêcher une performance motrice normale (Lund and Olsson, 1983). À cet effet, il existe deux réflexes masticateurs : l'un d'ouverture et l'autre de fermeture de la mâchoire.

6.3.1 Réflexe de fermeture de la mâchoire

Le réflexe de fermeture de la mâchoire est un réflexe myotatique classique. On estime qu'il augmente la rigidité des muscles de fermeture de la mâchoire d'au moins 50% (Goodwin et al., 1978). Le réflexe débute par l'étirement des fuseaux musculaires des muscles de fermeture de la mâchoire (masséter, temporal et ptérygoïde médian). Les branches collatérales des axones des afférences fusoriales (du NVmes) atteignent les MNs de fermeture du NVmot. De ce fait, des connexions excitatrices monosynaptiques s'établissent entre afférences fusoriales et MNs provoquant un réflexe d'étirement ou de fermeture de la mâchoire (Lund and Olsson, 1983).

6.3.2 Réflexe d'ouverture de la mâchoire

Dans certaines situations par exemple, des particules tranchantes ou dures présentes dans la nourriture seraient susceptibles d'endommager les tissus particulièrement lorsque la mâchoire se referme. Il devient donc nécessaire de pouvoir rapidement ouvrir la bouche. Les muscles d'ouverture de la mâchoire sont dépourvus d'afférences fusoriales (Lund and Olsson, 1983) mais il existe une réponse réflexe excitatrice similaire au réflexe d'étirement.

Le réflexe d'ouverture de la mâchoire peut être déclenché par la stimulation de mécanoccepteurs des lèvres, de la muqueuse buccale, de branches du nerf V et de nocicepteurs (Lund et al., 1981, 1984a; McGrath et al., 1981; Lund and Olsson, 1983; Di Francesco et al., 1986). Les réponses engendrées sont bilatérales et disynaptiques (Kidokoro et al., 1968).

D'une part, les muscles de fermeture de la mâchoire sont inhibés et d'autre part les muscles digastriques sont activés (Lund and Olsson, 1983). Certaines branches du nerf trijumeau terminent leur course dans la SupV. Un groupe d'INs du noyau permet l'inhibition des MNs élévateurs de

façon bilatérale (Yanagisawa, 1980). Il existe des INs du NVsp qui provoquent également l'inhibition des MNs de fermeture de la mâchoire, et d'autres qui excitent les MNs digastriques (Lund and Olsson, 1983).

6.3.3 Modulation des réflexes pendant la mastication

La stimulation des mécanorécepteurs lorsque la mâchoire est au repos active par réflexe le muscle digastrique et inhibe les muscles de fermeture de la mâchoire. Cependant, lorsque l'animal mastique, l'excitation des mêmes récepteurs n'active pas le réflexe. Une situation similaire existe lorsque les afférences fusoriales sont excitées par l'étirement des muscles de fermeture de la mâchoire pendant la phase d'ouverture de la mastication (Lund and Olsson, 1983). Il semble que l'une des fonctions du GPC soit d'ajuster les réflexes en ne favorisant que ceux qui améliorent les performances motrices (Rossignol et al., 1988). Le réflexe d'ouverture de la mâchoire par le digastrique est inhibé pendant toutes les phases de la mastication. À cet effet, l'excitabilité des INs est modulée par le GPC (Lund and Olsson, 1983).

7. Cellules gliales

La vision classique du système nerveux suggère que les cellules gliales, bien que supérieures en nombre, jouent un rôle essentiellement de support physiologique des neurones. Cependant, les évidences s'accumulent au fait que la glie semble être un acteur dans le contrôle de l'activité neuronale et des synapses (Araque et al., 1999).

7.1 Généralités sur la glie

On divise communément les cellules gliales en deux groupes : la micro- et macroglie (Garcia-Segura and McCarthy, 2004). La macroglie se compose des cellules épendymaires, des oligodendrocytes et des astrocytes dans le SNC. Dans le (système nerveux périphérique) SNP, on trouve les cellules de Schwann et les cellules satellites (García-Marín et al., 2007).

Sans en faire un catalogue, nous nous permettrons tout de même d'évoquer brièvement le rôle occupé par chacune des cellules mentionnées ci-haut.

Les oligodendrocytes ainsi que les cellules de Schwann forment la gaine de myéline du SN qui supporte et isole les axones. Ceci a pour principal effet d'accélérer la transduction du signal lors de la genèse d'un potentiel d'action. Les cellules microgliales, dérivés du mésoderme, sont les macrophages résidents du SNC. Elles phagocytent donc et éliminent les corps étrangers ou endommagés (Voet et al., 2019). Les cellules épendymaires bordent les ventricules et les compartiments remplis de fluide. Elles assurent un rôle de barrière semi-perméable et sont impliquées dans la sécrétion du fluide cérébro-spinal et sa détoxification (Del Bigio, 1995; Benveniste, 1997). Nous discuterons en détail des astrocytes (**Figure 16**) dans les prochaines sous-sections.

7.2 L'astrocyte

On parle des astrocytes et de ses semblables : la glie marginale, la glie radiale dans le cerveau et la moelle épinière en développement, les cellules de Bergmann dans le cortex cérébelleux, les cellules de Müller dans la rétine, les pituicytes dans la neurohypophyse ou encore des tanocytes dans l'hypothalamus (Garcia-Segura and McCarthy, 2004).

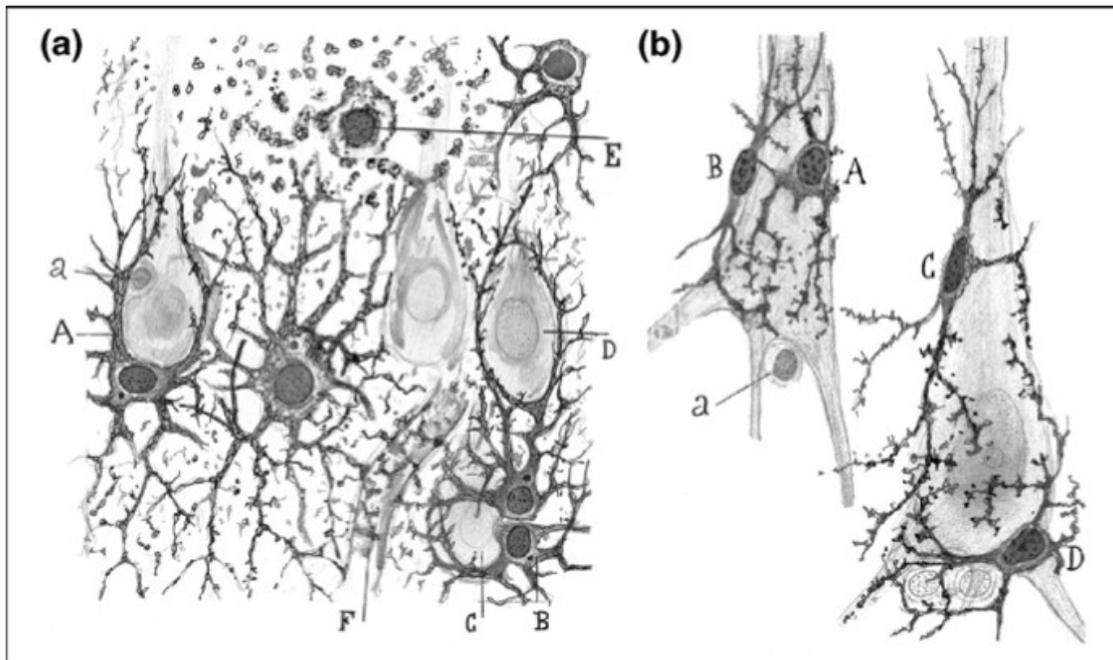


Figure 16. (a) Dessin de Cajal représentant des astrocytes (indiqués par 'A') dans la couche pyramidale de l'hippocampe humain (indiqué par 'D'), des astrocytes jumeaux (indiqué par 'B') et une cellule satellite appelée « troisième élément » par Cajal (indiqué par 'a'). Méthode du chlorure d'or sublimé. **(b)** Différents astrocytes (indiqués par 'A', 'B', 'C' et 'D') entourant les somata neuronaux dans la couche pyramidale de l'hippocampe humain. Méthode du chlorure d'or sublimé. Adapté de García-Marín et al., (2007).

Selon leur morphologie et localisation (Kettenmann and Verkhratsky, 2008), on distinguera les astrocytes protoplasmiques de la matière grise et fibreux de la matière blanche. Les premiers enveloppent les synapses par leurs processus périssynaptiques. Ils sont également en contact direct avec les vaisseaux sanguins avec leur pied (Foo et al., 2011). Le second groupe d'astrocytes se démarque par son association aux tractus d'axones myélinisés et ses contacts avec les nœuds de Ranvier. Bien que les astrocytes aient des propriétés communes, ceux-ci exercent des rôles différents selon les régions cérébrales et différentes périodes du développement (Cahoy et al., 2008; Chai et al., 2017; John Lin et al., 2017; Morel et al., 2017).

7.2.1 Propriétés des astrocytes

Il y a plus de cent ans, Santiago Ramon y Cajal (1852–1934), avait déjà proposé un rôle physiologique aux astrocytes qu'il appelait « le troisième élément » (**Figure 16**). Alors considérés, comme cellule de deuxième classe, Cajal avait déjà attribué plusieurs fonctions aux astrocytes qu'il ne put tester dû à aux limitations expérimentales de son époque.

À l'échelle macroscopique, on pourra rapidement dire que les astrocytes sont interconnectés les uns aux autres par des jonctions communicantes (jonctions GAP de type connexines 30 et 43). De ce fait, ils forment de grands réseaux couplés dits syncytia. (Nagy et al., 2004). Tel que nous l'avons présenté à la **figure 17**, les astrocytes répondent aux signaux extracellulaires par des augmentations intracellulaires de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) (Porter and McCarthy, 1995a).

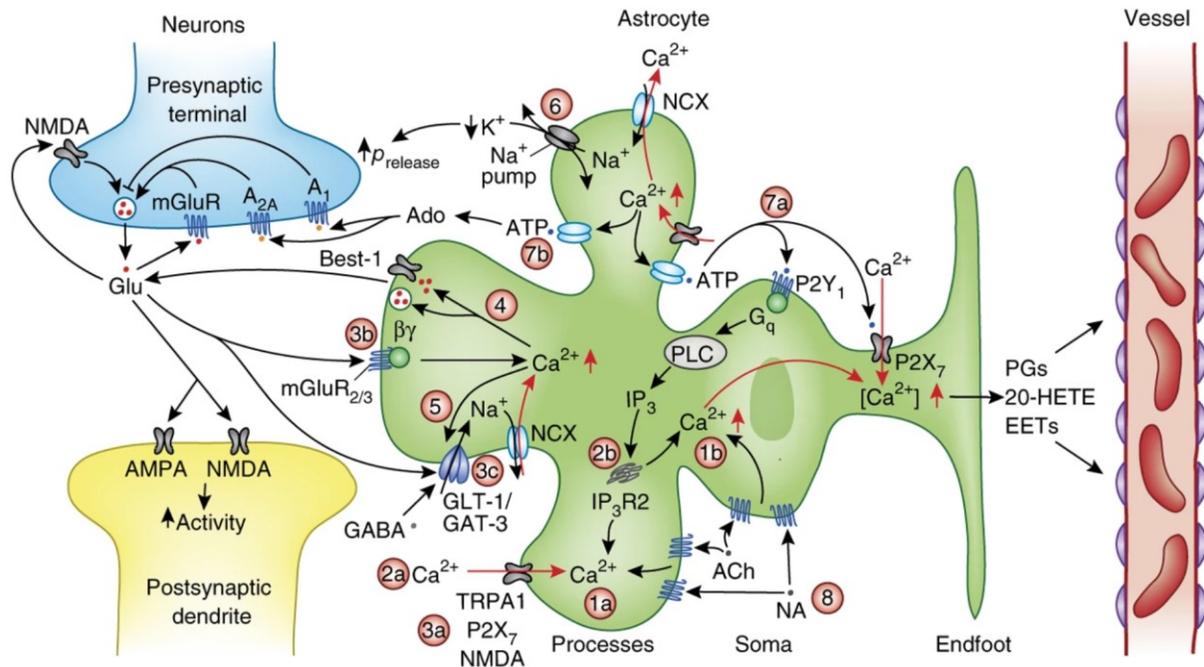


Figure 17. Les astrocytes répondent à une multitude de signaux neuronaux qui déclenchent des cascades de signalisation aboutissant à l'augmentation de calcium intracellulaire dans l'astrocyte. Adapté de Bazargani and Attwell, (2016).

7.2.1.1 Régulation extracellulaire des ions et des neurotransmetteurs

Les prolongements astrocytaires enveloppent les synapses ce qui permet de former un complexe fonctionnel (Araque et al., 1999). Les prolongements astrocytaires pérисynaptiques recapturent les neurotransmetteurs relâchés dans l'espace interstitiel pour éviter l'accumulation extracellulaire et qu'ils n'atteignent les synapses voisines (Murphy-Royal et al., 2017). Par exemple, les astrocytes sont dotés de transporteurs du glutamate permettant à ce dernier de ne pas s'accumuler dans le compartiment extracellulaire et engendrer de la toxicité (Yang et al., 2009; Tanaka, 2021). Le glutamate sera ensuite converti en glutamine par les astrocytes et renvoyé aux neurones pour participer de nouveau à la transmission synaptique (Tani et al., 2014). Similairement, les astrocytes régulent les concentrations des ions potassium essentiels à une bonne transmission synaptique (Kuffler, 1967; Djukic et al., 2007; Sibille et al., 2014).

7.2.1.2 Synaptogenèse

Les astrocytes régulent la formation des synapses glutamatergiques (Ullian et al., 2001), GABAergiques (Elmariah et al., 2005; Hughes et al., 2010), glycinergiques (Cuevas et al., 2005), et cholinergiques (Reddy et al., 2003; Cao and Ko, 2007). Ils sécrètent également des facteurs signaux pour la formation de la structure des synapses glutamatergiques (Christopherson et al., 2005; Kucukdereli et al., 2011). Ils libèrent par exemple le SPARC, un antagoniste de la prosynaptogenichevine (Kucukdereli et al., 2011) qui diminue la densité de récepteurs AMPA aux sites post-synaptiques (Jones et al., 2011).

7.2.1.3 Support métabolique des neurones

À titre d'exemple, nous nous appuyerons sur la théorie de ANLS (Astrocyte-neuron lactate shuttle) (Magistretti et Pellerin, 1996). En réponse à des signaux d'activité neuronale, du lactate est formé principalement dans les astrocytes au cours de la glycogénogenèse. Il y aurait un couplage métabolique neuro-glial dans lequel le lactate est acheminé aux neurones pour qu'ils puissent rencontrer leur demande en énergie, envoyer des signaux modulant les fonctions neuronales, l'excitabilité, la plasticité (Magistretti and Allaman, 2018).

7.2.2 Synapse tripartite

Un astrocyte cortical est en contact avec environ 100 000 synapses chez la souris et 2 000 000 chez l'homme (Bushong et al., 2002; Oberheim et al., 2009). Dans les dernières années, on s'est rendu compte que les astrocytes sont des éléments-clés de la synapse. On parle désormais de la synapse tripartite : le neurone présynaptique, le neurone postsynaptique et l'astrocyte (**Figure 18A**; Araque et al., 1999).

Des travaux ont montré que les astrocytes répondaient à l'activité neuronale puisqu'ils expriment également des récepteurs GABAergiques, glutamatergiques, cholinergiques et bien d'autres (Verkhratsky et al., 1998). En retour, les astrocytes peuvent libérer des gliotransmetteurs de type glutamate, D-sérine, ATP (Volterra and Meldolesi, 2005) pouvant altérer la décharge neuronale (**Figure 17, 18B**).

Ainsi, dans le SNC de mollusques, la relâche d'acétylcholine neuronale conduit subséquentement à la libération astrocytaire de l'AChBP, une protéine qui lie l'acétylcholine (Smit et al., 2001). De

ce fait, il y a un rétrocontrôle de la transmission cholinergique (Smit et al., 2001) ou force synaptique (Araque et al., 1999). En réponse à des signaux, les astrocytes de l'hippocampe sont en mesure de libérer la D-sérine (Mothet et al., 2005), un puissant agoniste de la glycine à son site de liaison sur les récepteurs NMDA (Mothet et al., 2000) qui module les courants NMDA et régule l'excitabilité des cellules (Stevens et al., 2003). Similairement, avec l'ATP relâchée par les astrocytes qui altérerait également l'excitabilité neuronale (Newman, 2003; Zhang et al., 2003; Gordon et al., 2005; Pascual et al., 2005).

Il est clair que les astrocytes répondent à la neurotransmission, module à leur tour la communication neuronale et participent au maintien des synapses (Auld and Robitaille, 2003).

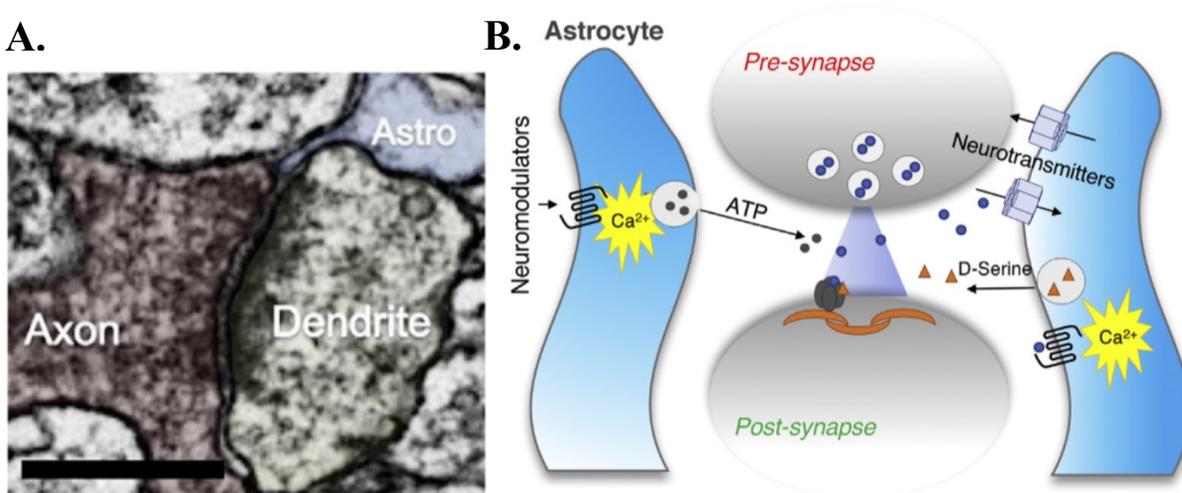


Figure 18. Les processus astrocytaires pérисynaptiques sont des composants structurels et fonctionnels des synapses. (A) Microscopie électronique de la synapse tripartite dans le cortex visuel de la souris. Les structures présynaptiques (axone) et postsynaptiques (dendrite) sont mises en évidence en rouge et en vert, respectivement. Un processus astrocytaire, qui établit des contacts avec les boutons pré- et postsynaptiques, est marqué en bleu (astro). La barre d'échelle représente 250 nm. **(B)** Les astrocytes sont également liés fonctionnellement aux synapses, car ils ont la capacité de détecter l'activité synaptique et d'y répondre par des augmentations calciques intracellulaires et par la libération de molécules neuroactives qui peuvent renvoyer des signaux aux synapses. Adapté de Allen and Eroglu, (2017).

7.2.3 Rythmogenèse du noyau sensoriel principal du trijumeau

Plusieurs études se sont interrogées sur l'implication éventuelle des astrocytes dans la circuiterie des mouvements rythmiques à cause de leur sensibilité aux neurotransmetteurs et modulateurs neuronaux et de leur rôle dans le maintien de l'homéostasie ionique. Par exemple, dans le GPC de la respiration, des études ont montré que les astrocytes modulaient la décharge neuronale en détectant les changements de pH dans le sang (Ritucci et al., 2005; Gourine et al., 2010; Okada et al., 2012) ou en tamponnant le glutamate et potassium extracellulaire (Grass et al., 2004). D'autres expériences démontrent leur activité durant la locomotion naturelle *in vivo* ou fictive *in vitro* (Sekiguchi et al., 2016; Broadhead and Miles, 2020) ou à la suite de l'activation même du GPC locomoteur (Broadhead and Miles, 2020). Dans les dernières années, notre laboratoire s'est essentiellement intéressé à savoir comment les cellules gliales pouvaient jouer un rôle dans le GPC masticateur et s'il pouvait façonner le patron de décharge des neurones.

Morquette et al., (2015) montrent le rôle des astrocytes dans le NVsnpr dorsal, en s'appuyant sur une démonstration en plusieurs temps. D'une part, il a été noté que le syncytium astrocytaire répond, par une signalisation calcique, aux mêmes stimuli que ceux qui induisent la décharge rythmique dans les neurones (i.e., application de NMDA et stimulation des afférences glutamatergiques du TSNV, Pastor-Bernier et al., 2010). D'autre part, l'inactivation du réseau astrocytaire par l'application intracellulaire de BAPTA, un chélateur de calcium, interfère avec le patron de décharge rythmique des neurones. Ainsi, il n'est plus possible d'évoquer des décharges rythmiques dans les neurones dépolarisés par le NMDA. Ces premières données ont mis le ton à une éventuelle implication des astrocytes dans la genèse du rythme dans le NVsnpr dorsal.

Ayant précédemment identifié la diminution partielle de $[Ca^{2+}]_e$ comme promoteur de la décharge neuronale rythmique soutenue par l'augmentation des courants I_{NaP} (Brocard et al., 2006; Pastor-Bernier et al., 2010), notre laboratoire s'est penché alors sur la protéine S100 β qui a des propriétés chélatrices de calcium et qui est relâchée par les astrocytes (Ciccarelli et al., 1999; Sakatani et al., 2008). Lorsque la S100 β est appliquée sur des préparations *in vitro*, les neurones changent leur patron de décharge d'un mode tonique à rythmique alors que la $[Ca^{2+}]_e$ diminue. Ceci était également observé lors d'applications extracellulaires locales de BAPTA et de NMDA. Ces décharges rythmiques ne sont plus observées lorsque les courants I_{NaP} sont bloqués avec de la TTX ou du riluzole appliqués localement au niveau pré-moteur.

Pour terminer leur démonstration, Morquette et al., (2015) réalisent deux dernières expériences. Tout d'abord, l'application de NMDA, ne put évoquer des décharges rythmiques dans les neurones lorsque le réseau astrocytaire était bloqué (diffusion intracellulaire de BAPTA) alors que l'application extracellulaire subséquente de S100 β put induire des décharges rythmiques dans les neurones (Morquette et al., 2015). Finalement, l'application d'un anticorps anti-S100 β a bloqué l'apparition de bouffées rythmiques dans les neurones après stimulation des fibres sensorielles ou application de NMDA (Morquette et al., 2015).

En somme, la régulation des courants I_{NaP} est assurée par la $[Ca^{2+}]_e$ et ces courants sont plus important lorsque $[Ca^{2+}]_e$ diminue. Or, celle-ci est causée par l'activité des afférences du TSNV au NVsnpr qui résulte en une activation des astrocytes qui libèreraient le S100 β nécessaire pour la diminution de la $[Ca^{2+}]_e$ et l'apparition de décharges rythmiques dans les neurones (**Figure 19**; Morquette et al., 2015).

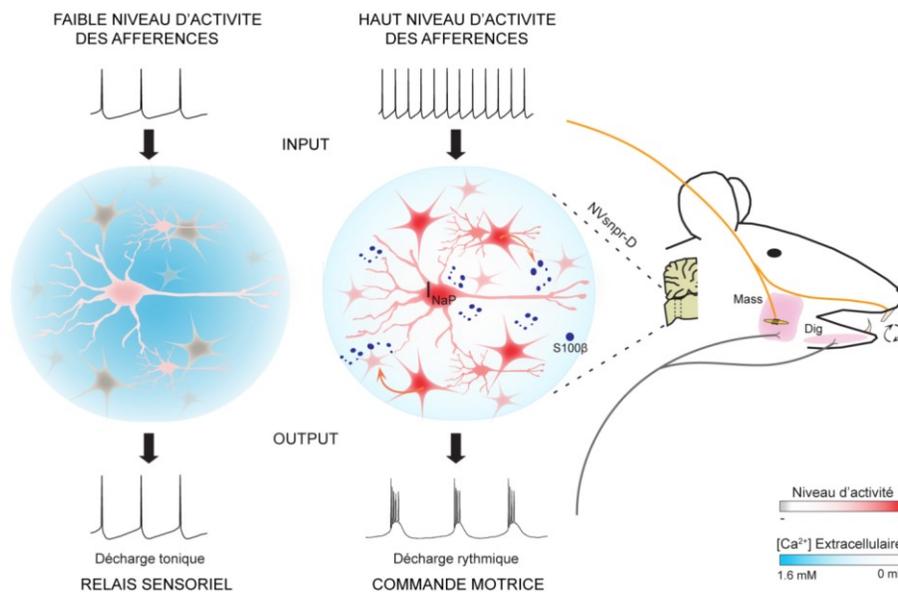


Figure 19. Mécanisme sous-tendant l'apparition de décharges en bouffées rythmiques dans le GPC de la mastication. Les neurones du NVsnpr serviraient de relai au thalamus lorsqu'ils déchargent de manière tonique mais orchestreraient la commande motrice des mouvements de mastication lorsqu'ils déchargent de manière rythmique. L'alternance entre ces deux modes de décharge serait entraînée par une augmentation d'activité induite par des stimuli susceptibles de diminuer la $[Ca^{2+}]_e$ comme la stimulation répétitive du TSNV ou l'application de NMDA. Cette diminution augmente l'amplitude des courants I_{NaP} responsables de la décharge en bouffées rythmiques. Parallèlement, les astrocytes répondent par des augmentations intracellulaires de Ca^{2+} et libèrent le chélateur de calcium S100 β . Adapté de Morquette et al., (2015).

8. Objectifs de l'étude

En somme, les récents travaux ont montré que le GPC masticateur se situait entre les pôles rostraux du NVmot et NVII mot. *In vitro*, le rythme masticateur est généré au sein de la partie dorsale du NVsnpr (Sandler et al., 1998; Tsuboi et al., 2003; Athanassiadis et al., 2005b; Brocard et al., 2006; Kolta et al., 2007). Par ailleurs, l'activation rythmique des neurones dorsaux du NVsnpr mène subséquentement à celle des MNs d'ouverture et de fermeture de la mâchoire. De plus, il semblerait qu'une partie seulement des MNs ne répondent qu'à courte latence. Ainsi, nous nous demandons comment une seule population de neurones de la partie dorsale du NVsnpr permet l'activation de manière concomitante des MNs innervant les muscles antagonistes de la mâchoire. Le rythme généré au sein du NVsnpr est-il directement transmis aux MNs trigéminaux ? Des évidences existent au fait que le réseau d'INs ceinturant le NVmot a la capacité d'exciter ou inhiber l'activité de MNs (Kolta, 1997; Scott et al., 2003). Le PeriV pourrait donc façonner l'enveloppe du mouvement en activant sélectivement des populations de MNs. Dans le modèle récemment proposé d'activation du générateur du rythme, dans lequel les astrocytes participent activement, nous ne savons pas si les INs et astrocytes de la région PeriV contribuent à relayer la sortie du rythme aux MNs. Le premier but de cette étude a donc été de confirmer l'implication de cette région dans le relai du rythme aux MNs trigéminaux. Pour ce faire, nous avons enregistré en imagerie calcique l'activité des neurones et astrocytes de la PeriV et du NVmot à la suite de divers modes d'activation rythmique des neurones et astrocytes de la partie dorsale du NVsnpr.

Trois hypothèses soutiennent le protocole expérimental en imagerie calcique que nous décrivons dans les prochaines sections. Tout d'abord, on suppose que si les neurones du NVsnpr dorsal s'activent de manière rythmique, on observera une activation (variation d'intensité de la fluorescence en imagerie calcique) des MNs trigéminaux mais aussi des INs de la PeriV qui ont la capacité de moduler leur activité. Concernant les astrocytes de la PeriV, ceux-ci s'activeraient en réponse à l'activité locale des INs. Il serait tout de même possible d'enregistrer de l'activité dans ces derniers du fait d'une activation du syncytium astrocytaire trigéminal en amont dans le NVsnpr dorsal. Finalement, les régions de la PeriV activées par la stimulation pharmacologique du NVsnpr dorsal seraient les mêmes observées lors de la stimulation électrique du TSNV.

SECOND CHAPITRE

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Toutes les expériences ont été menées conformément aux règles des Instituts de recherche en santé du Canada et ont été approuvées par le Comité de protection et d'utilisation des animaux de l'Université de Montréal. Des souris transgéniques Thy1-GCaMP6f (C57BL/6J-Tg(Thy1-GCaMP6f)GP5.17Dkim/J, stock 025393, The Jackson Laboratory, Sacramento, CA, É-U), VGluT2-GCaMP6f (B6J.129S6(FVB)-Slc17a6^{tm2(cre)Lowl}/Mwar, Vglut2-ires-cre knock-in (C57BL/6J) X B6J.Cg-Gt(ROSA)26Sor^{tm95.1(CAG-GCaMP6f)Hze}/MwarJ, Ai95(RCL-GCaMP6f)-D (C57BL/6J), respectivement stock 028863 et 028865, The Jackson Laboratory, Sacramento, CA, USA) et Wild-type (C57BL/6) ont été utilisées dans cette étude. Les souris transgéniques Thy1- et VGluT2-GCaMP6f expriment un indicateur calcique fluorescent vert génétiquement codé (GCaMP6f) respectivement dans les neurones ayant de longues projections et les neurones excitateurs exprimant transporteur vésiculaire au glutamate (VGluT2) (Ge et al., 2014). Le GCaMP6f est utilisé pour le suivi par imagerie de l'activité neuronale dans des neurones individuels (Chen et al., 2013).

Préparation des tranches de tronc cérébral

Les expériences ont été menées sur des tranches de tronc cérébral de jeunes souris (âgées de P8 à P18) Thy1-GCaMP6f, VGluT2-GCaMP6f ou C57BL/6. Les animaux ont été anesthésiés à l'isoflurane (Pharmaceutical Partners of Canada Inc., Richmond Hill, ON, Canada) avant d'être décapités. Leur cerveau a rapidement été extrait du crâne et immergé dans une solution de liquide céphalorachidien artificiel (aCSF) à base de saccharose ((en mM) : 3 KCl, 1.25 KH₂PO₄, 4 MgSO₄, 26 NaHCO₃, 10 dextrose, 0.2 CaCl₂ et 219 saccharose), refroidie (4°C) et saturée à 95% d'O₂ et 5% de CO₂, de pH 7,3-7,4 et d'osmolarité 300-320 mosmol/kg. Des coupes coronales (350 µm d'épaisseur) ont été réalisées dans le même milieu avec un vibratome (Leica, modèle VT 100S). Les tranches de tronc cérébral de souris contenant à la fois une partie du complexe sensoriel trigéminal (NVsnpr, NVspo), ainsi que le NVmot et les régions adjacentes (PeriV) ont été transférées à température ambiante dans une chambre de maintien remplie d'aCSF normal (composition en mM : 124 NaCl, 3 KCl, 1.25 KH₂PO₄, 1.3 MgSO₄, 26 NaHCO₃, 25, 10 dextrose et 1.2 CaCl₂, pH 7,3-7,4, 290-300 mosmol/kg) oxygéné avec un mélange de 95% O₂ et 5% CO₂. Les tranches y sont restées pendant au moins 1 h avant de procéder à la suite de l'expérimentation.

Marquage des astrocytes

Pendant la préparation des tranches de tronc cérébral, une chambre de maintien contenant une solution d'aCSF normal a été déposée dans un bain-marie à 35-38°C. Après la phase initiale de préparation, nous avons suivi le protocole d'incubation pour le marquage des astrocytes avec la sulforhodamine 101 (SR-101) de Kafitz et al. (2008). Les tranches ont été transférées dans la chambre de maintien puis 1 μ M de SR-101 y a été ajouté. Après 20 minutes, afin de rincer l'excès de SR-101 du tissu, les tranches ont été transférées dans une autre chambre de maintien, à 35-38°C, ne contenant que de l'aCSF normal pour une durée de 20min. Nous avons finalement poursuivi avec le reste de l'expérimentation.

Incubation de l'indicateur calcique AM

Pour enregistrer l'activité calcique non spécifique de l'ensemble des neurones et des astrocytes, nous avons incubé les tranches de tronc cérébral pendant 45 min avec l'indicateur calcique fluo8L-AM (20 μ M, AAT Bioquest, Inc, Sunnyvale, CA, USA) et l'acide pluronique (20 % dans du diméthylsulfoxyde) à température pièce dans de l'aCSF oxygéné. Les tranches ont ensuite reposé 30 min dans la chambre d'électrophysiologie avant l'acquisition des données. Ainsi, nous avons pu enregistrer l'activité d'autres populations de neurones que ceux exprimant un indicateur calcique génétiquement encodé (non-VGluT2 ou non-Thy1).

Perfusion

Les souris ont été anesthésiées à l'uréthane (3g/kg). Dès qu'il n'y avait plus de réflexe, afin de vider les tissus de leur sang, une solution saline (9% dans l'eau MilliQ), chaude (30 °C) a d'abord été administrée dans le ventricule gauche à l'aide d'une pompe (Shenchen Industry, Pompe Péristaltique LabS3). Par la suite, la procédure a été reproduite avec du paraformaldéhyde (PFA) 4 %, froid (4°C). Dès que l'animal était fixé, le cerveau a rapidement été retiré et immergé dans un flacon de PFA 4% pendant 18h. À la suite de cette incubation, le cerveau a été transféré dans un flacon de tampon phosphate salin (TPS) avant de poursuivre avec l'immunohistochimie.

Immunohistochimie

Afin de confirmer l'expression de l'indicateur calcique GCaMP6f dans les neurones Thy1 ou VGluT2 dans le circuit trigéminal, des sections de tronc cérébral ont été coupées au vibratome (*Technical Products International Inc., Vibratome Series 1000*) en tranches de 40 μm d'épaisseur dans du TPS froid (4°C) comme milieu de coupe. Les tranches ont été rincées 3 fois 5 min avec du TPS et incubées pendant 60 min dans une solution de blocage contenant 0,3% de Triton X-100 et 10% de sérum d'âne normal dans du TPS. Les sections ont ensuite été rincées 5 fois 5 minutes puis incubées pendant une nuit (16-18 h) à 4°C dans la solution de blocage contenant les anticorps primaires (Rabbit anti-VGluT2, Abcam, ab229711, dilution 1 : 500 **ou** Mouse anti-NeuN, Millipore, MAB377, dilution 1 : 600 **et** Chicken anti-GFP, Abcam, ab13970, dilution 1 : 1000). Le lendemain, les sections ont été rincées 5 fois pendant 5 min dans du TPS et incubées pendant 90 à 120 min dans la solution de blocage contenant, qui contient les anticorps secondaires (Donkey anti-rabbit Alexa594, Jackson, 711-585-152, dilution 1 : 800 **ou** Donkey anti-mouse Alexa594, Jackson, 715-585-151, dilution 1 : 800 **et** Donkey anti-chicken Alexa488, Jackson, 703-545-155, dilution 1 : 800). Les tranches ont ensuite été rincées au TPS 5 fois 5 min avant d'être montées sur des lames à l'aide de ProLong Gold antifade reagent with DAPI (Invitrogen, P36935).

Imagerie calcique

Pour cartographier les régions de la PeriV répondant aux stimulations, l'imagerie à large champ n'a pas pu être utilisée à cause de contraintes liées à la résolution du signal calcique. C'est pourquoi nous nous sommes concentrés à enregistrer les régions de la PeriV individuellement et reporter les données collectées dans chacune des régions sur les représentations schématiques du circuit trigéminal.

L'imagerie calcique a été réalisée à l'aide d'un microscope confocal (Olympus FluoView FV 1000) équipé d'objectifs d'immersion à l'eau 4 \times (0.28 N.A.), 10 \times (0.30 N.A.) et 20 \times (0.50 N.A.). L'excitation du GCaMP6f (488 nm) a été réalisée avec un laser argon (488 nm) et l'émission a été détectée à travers un filtre passe-bande (500-545 nm). Les tranches étaient sous exposition lumineuse continue pendant les enregistrements et les images ont été acquises à des fréquences de 5-7 Hz sans délai d'intervalle entre chaque image (confocal). Le laser à diode 559 nm a été utilisé pour exciter la SR-101 et la fluorescence émise a été détectée à travers un filtre passe-bande (570-640 nm). Les indicateurs de Ca²⁺ (fluo8L-AM) ont été excités avec un laser à argon (488 nm) et

l'émission a été détectée à travers un filtre passe-bande (500-545 nm). Les images ont été acquises toutes les 0.429 s.

L'imagerie a également été réalisée par microscopie à 2 photons (BliQ) en utilisant un laser femtoseconde (InSight ; SpectraPhysics) avec un module de compensation de la dispersion (Deepsee ; SpectraPhysics) émettant des impulsions de 100 fs à 80 MHz. GCaMP6f, Fluo8L et SR-101 ont été excités à 920 nm. La lumière émise a été recueillie avec un objectif à immersion à l'eau 5×/0.15 N.A. (Olympus) ou 16×/0.80 N.A. (Nikon). La lumière collectée est envoyée vers deux cubes de filtres commutables installés dans l'unité de détection. Le premier utilise un filtre à lumière rouge pour la détection du signal SR-101 (630/92 nm). Le second est utilisé pour filtrer la lumière verte pour la détection des signaux GCaMP6 et Fluo8-L (520/40 nm). Pour augmenter la détection d'activité calcique, chaque image enregistrée puis traitée pour l'analyse correspond à un moyennage de 30 images acquises en 1s.

Pour évaluer la connectivité topographique, nous avons donc enregistré les réponses calciques de neurones et astrocytes du complexe du trijumeau (NVsnpr, PeriV et NVmot) à la suite de stimulations électriques délivrées dans la partie dorsale du TSNV (300 μs d'impulsion, train de 1 s, à 40 Hz, 50-300 μA) à l'aide d'électrodes bipolaires en tungstène contrôlées par un stimulateur (Stimulus Isolator A365, World Precision Instruments). Nous avons également fait des applications pharmacologiques de BAPTA (5mM, 30 s) dans la partie dorsale du NVsnpr à l'aide d'un picospritzer (General Valve, < 20 psi). Les stimulations électriques et applications pharmacologiques ont parfois été réalisées sur une même tranche.

Analyse de l'imagerie calcique

Les images obtenues ont été traitées et analysées avec FIJI ImageJ (NIH) et Microsoft Excel. Les changements d'intensité de fluorescence des cellules ont été déterminés par le calcul des valeurs moyennes des pixels contenus dans des régions d'intérêt (ROI) tracées sur les corps cellulaires à l'ensemble des images acquises. Le plugin dFoverFmovie FIJI a également été utilisé pour aider à déceler les réponses calciques plus faibles qui peuvent avoir été cachées par une fluorescence de fond plus élevée. Les réponses calciques ont été quantifiées pour chaque cellule en tant que changements relatifs de l'intensité de fluorescence (ΔF) par rapport à la fluorescence de base et ont été calculées en % comme suit $(\% \Delta F / F_0) = [(F - F_0) / F_0] \times 100$: F_0 la fluorescence de la ligne de base, F la fluorescence à un temps t de l'enregistrement. Dans certains cas, seuls les neurones ayant

répondu par des changements de fluorescence d'au moins 50% ont été comptabilisés dans notre analyse.

Afin de différencier le signal calcique provenant des astrocytes et des neurones, la SR-101 a été ajoutée aux tranches expérimentales telles que nous l'avons décrit plus haut.

Pour différencier une réponse calcique de type plateau d'une réponse rythmique, nous avons tout d'abord lissé les signaux calciques à l'aide de la méthode de Savitzky-Golay du logiciel OriginPro 2022b. Une fois les signaux extraits, nous avons employé comme critère que si les oscillations sur les plateaux ne se distinguaient pas clairement de la ligne de base, il s'agissait alors de plateau sinon une réponse rythmique dont on pouvait extraire la fréquence d'oscillations.

Analyse topographique

Des coordonnées (x ; y) ont été attribuées aux cellules ayant répondu aux stimulations électriques et pharmacologiques. Ceci nous a donc permis de les cellules ayant répondu et de les représenter graphiquement dans des représentations normalisées du NVsnpr, du NVmot et de la PeriV d'après le protocole décrit par Condamine et al., (2018b).

Afin d'uniformiser l'ensemble des données collectées, toutes les mesures de position cellulaire obtenues ont été rapportées à un intervalle de valeurs se situant entre 0 et 1. À cet effet, nous avons divisé la coordonnée obtenue par la longueur (axe des x) ou la largeur (axe des y) totale de l'image.

Dans un premier temps, les images en lumière transmise obtenues à 16 \times ou 20 \times ont été redimensionnées dans le logiciel Inkscape 1.1.2 pour qu'elles se superposent aux images obtenues à 5 \times et 4 \times . En alignant le coin supérieur gauche de l'image résultante à l'origine du repère, les coordonnées des cellules enregistrées à 16 \times ou 20 \times ont pu être lues dans les repères 5 \times et 4 \times ; on les désigne par (x_{5x} ; y_{5x}). Dans un deuxième temps, le noyau de référence (NVsnpr ou NVmot) a été traité dans le logiciel FIJI ImageJ. Pour ce faire, l'outil Polygone combiné à l'option *Bounding Rectangle* a été utilisé pour tracer un ROI autour des noyaux de référence afin de mesurer la taille du plus petit rectangle (w ; h) entourant leurs limites et les coordonnées du noyau de référence au sein de l'image (x_{BR} ; y_{BR}). Pour exprimer les coordonnées des cellules dans le *Bounding Rectangle*, nous avons appliqué la formule suivante : (x_R ; y_R) = ($x_{5x} - x_{BR}$; $y_{5x} - y_{BR}$) où (x_R , y_R) sont les coordonnées de la cellule dans le rectangle délimité par le ROI; (x_{5x} , y_{5x}) sont les coordonnées de la cellule dans le référentiel 5 \times ; et (x_{BR} , y_{BR}) sont les coordonnées du référentiel

rectangle. On obtient ainsi (x_R ; y_R), **les coordonnées** représentant le positionnement de la cellule en fonction de l'axe des abscisses et des ordonnées dans la représentation schématique du noyau artificiel. Il faut également noter deux choses : les coordonnées des cellules de la PeriV ont été obtenues en utilisant le NVmot comme noyau de référence et, afin d'appliquer le protocole tout juste illustré, les images ont été arbitrairement orientées de sorte que le NVsnpr se retrouve à gauche de l'image et la ligne médiane à droite de l'image. Sur ces représentations, le côté dorsal est vers le haut alors que le ventral est vers le bas.

Pour générer les cartes de densité cellulaire, les coordonnées x- et y- des cellules ont été utilisées dans le logiciel OriginPro 2022b.

Statistiques et graphiques

À travers la section Résultats, les données sont exprimées en tant que moyenne \pm erreur standard à la moyenne (SEM). "N" représente le nombre d'animaux utilisés tandis que "n" représente le nombre de cellules comptabilisées pour l'analyse. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du programme IBM SPSS Statistics et GraphPad Prism 9.0.0. Des ANOVA à deux groupes ont été utilisées pour comparer les latences et durées des réponses calciques des régions du NVsnpr, NVmot et de la PeriV à la suite de la stimulation électrique ou de l'application de BAPTA. La significativité statistique a été définie à partir de $P < 0,05$.

TROISIÈME CHAPITRE

RÉSULTATS

1. Validation des modèles expérimentaux

Plusieurs observations faites en imagerie calcique et en électrophysiologie suggèrent que le tronc cérébral est une région dans laquelle il y a une certaine résistance à l'expression de transgène par rapport à d'autres telles que le cortex, l'hippocampe, le cervelet (Chen et al., 2016; Gamage et al., 2023). Cette observation sera ultérieurement discutée. À cet effet, nous avons procédé, dans un premier temps, à une validation anatomique de l'expression de l'indicateur calcique GCaMP6f dans deux lignées de souris transgéniques l'exprimant sous le contrôle des promoteurs VGlut2 (**figure 20A, B et C**) et Thy1 (**figure 20D, E et F**). Le premier promoteur est exprimé par les neurones possédant le transporteur vésiculaire au glutamate (VGlut2) (Ge et al., 2014) : les INs excitateurs de la PeriV et les neurones du NVsnpr. En parallèle, nous savons que plusieurs neurones ont de longues projections comme les MNs du NVmot ou les neurones du NVsnpr vers le thalamus (Gordon et al., 1987). Comme attendu dans le NVsnpr, le NVmot et la PeriV, les neurones VGlut2 ou Thy1 expriment l'indicateur calcique GCaMP6f (flèches sur la **figure 20C,F**) dans les lignées de souris correspondantes.

Pour déceler les réponses astrocytaires en même temps que les réponses neuronales, nous avons ajouté la Fluo8L-AM, qui est un indicateur calcique principalement pris par les astrocytes lorsqu'ajouté au bain (**figure 20G, I**). Pour s'assurer qu'il s'agissait d'un astrocyte, la SR-101 a été ajoutée aux préparations contenant le complexe trigéminal afin de marquer spécifiquement les astrocytes (**figure 20H, I**). Pour ce faire, nous avons réalisé des applications de glutamate pendant 30 secondes dans la partie dorsale du NVsnpr et avons enregistré les réponses calciques obtenues au sein du NVsnpr même ou dans d'autres régions de la PeriV. Ainsi neurones et astrocytes du NVsnpr dorsal (**figure 20I, J**) et de la PeriV (**figure 20 I, K**) ont répondu aux applications de glutamate confirmant ainsi la fonctionnalité de nos deux indicateurs calciques (GCaMP6f et Fluo8L).

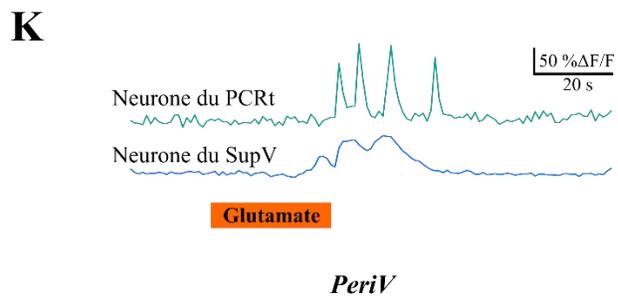
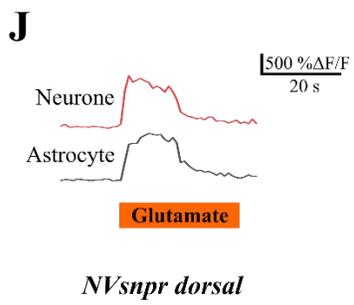
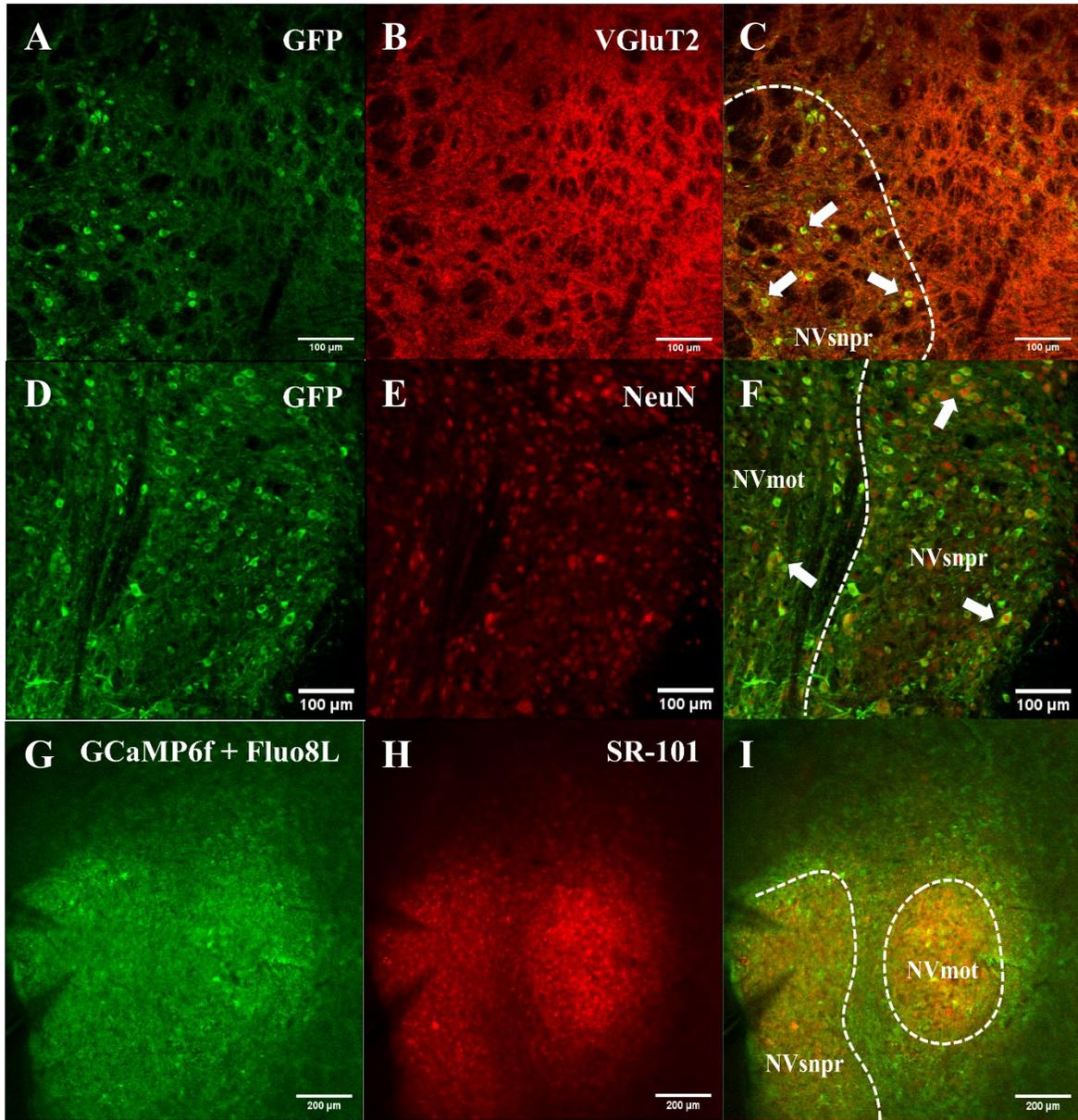


Figure 20. L'indicateur calcique GCaMP6f est exprimé sous le contrôle des promoteurs neuronaux Thy1 et VGluT2 dans deux lignées de souris distinctes. (A) La protéine fluorescente verte (GFP, en vert) permettant d'identifier le GCaMP6f est exprimée dans le soma de neurones du NVsnpr. **(B)** Le transporteur vésiculaire au glutamate (VGluT2, en rouge) est lui révélé par une multitude de « vésicules » principalement localisées dans le neuropile. **(C)** La superposition des marquages de la GFP et du VGluT2 montre quelques neurones exprimant les deux protéines (en jaune, flèches). **(D)** La GFP (en vert) dans le soma de neurones du NVsnpr et du NVmot permet d'identifier le GCaMP6f cette fois dans une souris Thy1-GCaMP6f. **(E)** La protéine neuronale nucléaire (NeuN, en rouge) permet d'identifier le noyau de neurones du NVsnpr et du NVmot. **(F)** Les co-marquages de la NeuN avec la GFP permettent d'identifier les neurones de projection qui expriment le GCaMP6f (en jaune, flèches). **(G)** Cellules ayant incorporé le Fluo8L (en vert). **(H)** Astrocytes marqués à la SR-101 (en rouge). **(I)** Superposition des deux photographies précédentes montrant les astrocytes doublement marqués (en jaune). **(J et K)** Variations d'intensité de fluorescence (% $\Delta F/F$) d'un neurone et d'un astrocyte, respectivement dans le NVsnpr et la PeriV, avant et après 30 secondes d'application de glutamate dans le NVsnpr.

2. Les applications de BAPTA génèrent majoritairement des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr dorsal

Nous avons précédemment montré (Morquette et al., 2015) que la relâche extracellulaire du S100 β par les astrocytes entraîne l'apparition de décharges rythmiques dans les neurones de la partie dorsale du NVsnpr. Expérimentalement, la diminution de la concentration extracellulaire de calcium ($[Ca^{2+}]_e$) engendrée par le S100 β peut être simulée par l'application de BAPTA dans la partie dorsale du NVsnpr. Cette manipulation induit également, de l'activité rythmique dans les neurones du NVsnpr de préparations *in vitro* (Morquette et al., 2015; Slaoui Hasnaoui et al., 2020). Ces résultats ayant principalement été acquis en électrophysiologie, nous cherchions à documenter la circuiterie trigéminal impliquée dans le GPC masticateur en imagerie calcique. Dans un premier temps, nous avons vérifié que nous étions en mesure de détecter l'activité des cellules du NVsnpr, en réponse à des applications locales de BAPTA (5 mM, N=13) dans la partie dorsale du noyau. Suite à des applications de BAPTA pendant $25,4 \pm 1,4$ s, nous avons observé des réponses dans les neurones (**Figure 21A**, cercles vides, n=9) et les astrocytes (**Figure 21A**, cercles pleins, n=25) de la partie dorsale du NVsnpr. Trois patrons de réponses calciques ont pu être observés, autant dans les neurones que les astrocytes : transitoire, soutenue ou rythmique (**Figure 21A,B et Tableaux 1 à 4**). De l'ensemble des cellules enregistrées, huit cellules (23% des cas, **figure 21C**) dont trois neurones (30% des neurones) et 5 astrocytes (20% des astrocytes) ont montré des réponses

transitoires. Le quart des réponses observées étaient de type rythmique (**figure 21C**) et retrouvé dans les neurones (n=2) et les astrocytes (n=6). De telles réponses regroupaient des activités calciques oscillatoires (**Figure 21B**, deuxième et troisième tracés) auxquelles nous avons attribué les mesures de durées et de fréquences d'oscillations dans les **tableaux 1 à 4**. On retrouvait également des plateaux surmontés d'oscillations récurrentes (**Figure 21B**, sixième tracé) associés à la durée de plateau et fréquence sur les plateaux (**Tableaux 1 à 4**). On observait finalement des plateaux récurrents (**Figure 21B**, premier tracé) rapportés par la durée des plateaux récurrents et sa fréquence (**Tableaux 1 à 4**). Dans le cadre des réponses rythmiques, on désigne par épisode calcique, la durée d'un plateau ou d'une oscillation (**Figure 21D**). Ainsi, nous avons constaté que les événements unitaires calciques des épisodes rythmiques sont de courtes durées dans les astrocytes (9 ± 2 s) alors qu'ils sont plus long dans les neurones (34 ± 2 s). Finalement, les réponses calciques soutenues sont les plus fréquemment retrouvées (51% des cas). Ces dernières se présentent sous la forme de plateaux (**Figure 21B**, tracés verts). Elles ont été observées dans 5 neurones et 13 astrocytes.

Nous avons arbitrairement sous-divisé le NVsnpr en quatre régions (**Figure 21A**) où la partie dorsale du noyau est représentée par [R1 et R2] alors que [R3 et R4] désignent la partie ventrale (Slaoui Hasnaoui et al., 2020). De l'ensemble de cellules enregistrées (n=35), trente-quatre (N=13) ont été schématisées sur une représentation normalisée (**Figure 21A**). La répartition de réponses (tous patrons confondus) s'organise comme suit dans [R1] (65% des cellules dont 6 neurones et 16 astrocytes), [R2] (29% des cellules dont 2 neurones et 8 astrocytes), [R3] (6% des cellules dont 1 neurone et 1 astrocyte) et [R4] (Aucune cellule). L'application de BAPTA dans la partie dorsale résulte donc en une activation préférentielle des cellules avoisinantes du ¼ dorsal du NVsnpr (R1) et s'étend quelque peu à R2 (94 %, **Figure 21A,F**). En termes de patron de réponses (**Figure 21E**), la majorité des réponses transitoires sont observées dans les astrocytes de [R2] (38% de l'ensemble des réponses transitoires observées dans le NVsnpr) et dans une plus faible proportion dans les neurones de [R1], [R2] ou [R3] (13% de l'ensemble des réponses transitoires). Les réponses rythmiques, elles sont réparties entre R1 et R2 (respectivement 56% et 44% des cellules), alors que les réponses soutenues sont majoritairement observées dans les astrocytes et les neurones de R1 (respectivement 65% et 18% des réponses soutenues).

Graphiquement, on remarque que les neurones activés semblent être concentrés autour du site de stimulation (R1) alors que les astrocytes sont plus dispersés (**Figure 21A**).

Il est intéressant de souligner que plusieurs cellules de R1 uniquement semblent répondre de façon synchrone (**Figure 21B, zones grisées**) à la suite de l'application de BAPTA. Lorsqu'elles étaient dans un même champ d'acquisition (N=2, n=4 cellules par animal), les distances les séparant entre 33 et 183 μm (**Figure 21G**, première et deuxième illustration). Dans d'autres cas, des cellules n'appartenaient pas au même champ d'acquisition, mais répondaient à la même latence par rapport au début de la stimulation (n=6 cellules, N=1). On parlait ici de distances étaient de 295 ou 562 μm (**Figure 21G**). Les cellules dont l'activité était synchrone étaient majoritairement des astrocytes (n=11/14) ayant pour la plupart un profil d'activité soutenue (n=9/14).

Compte tenu de la variabilité importante des latences entre cellules, nous avons restreint nos analyses statistiques aux cellules à proximité du site de stimulation (R1). Les réponses calciques se produisent à des latences variables entre les neurones et les astrocytes. Bien que les neurones aient tendance à répondre plus tôt (16 ± 9 s contre 19 ± 4 s pour les astrocytes, **Figure 21H**), cette différence n'est pas significative. Il en est de même pour la durée totale de réponse qui est de 46 ± 7 s pour les astrocytes et de 37 ± 14 s pour les neurones (**Figure 21 I**). Même en tenant compte du profil de réponse, peu de différences semblent émerger entre les réponses des astrocytes et celles des neurones. Finalement, les neurones distants (R2 et R3, **Figure 21A**) du site d'application (R1) ont des latences plus élevées que ceux à proximité (respectivement 68 ± 11 s et 16 ± 9 s).

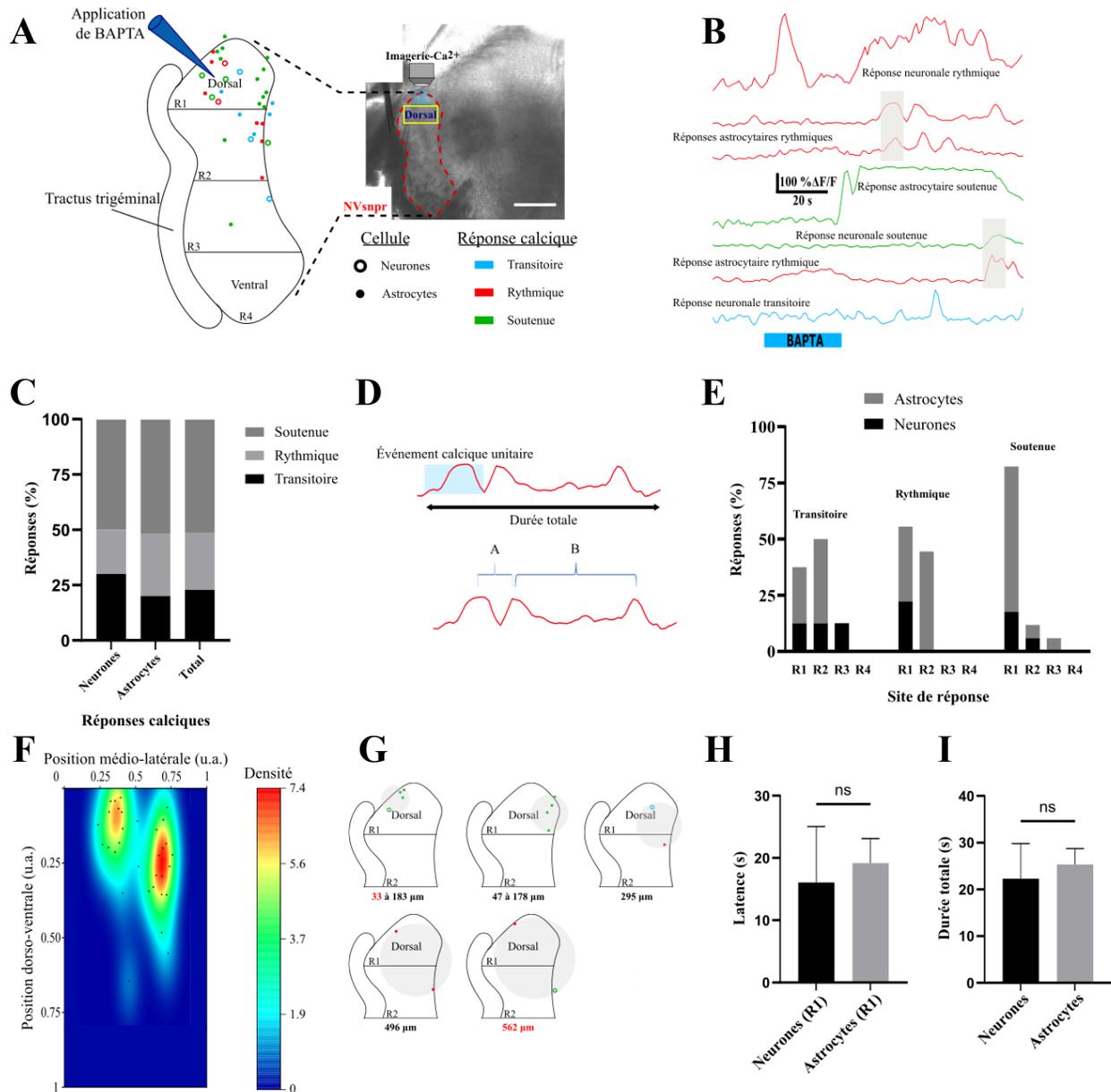


Figure 21. Les applications de BAPTA génèrent majoritairement des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr dorsal. (A) Les applications locales de BAPTA (25.4 ± 1.4 s) dans la partie la plus dorsale de NVsnpr évoquent différentes réponses calciques (transitoire, rythmique ou soutenue) dans les neurones (cercles vides, $n=9$) et les astrocytes (cercles pleins, $n=25$). La position des cellules de 13 tranches est reportée sur une représentation normalisée du NVsnpr. Le NVsnpr a artificiellement été subdivisée en 4 sections (R1, R2, R3 et R4). La barre d'échelle de la photographie d'une tranche du complexe sensorielle nucléaire du trijumeau représente $500 \mu\text{m}$. (B) Trois types de réponses calciques neuronales et astrocytaires ont été observés: Transitoires (bleu, $n=8$ cellules), Soutenues (vert, $n=18$ cellules) et Rythmiques (rouge, $n=8$ cellules). Certaines cellules pouvaient être actives de manière synchrone (zones grisées). (C) Répartition des types de réponses dans les neurones, les astrocytes et les deux types cellules réunis ensemble. (D) Une réponse rythmique peut être divisée en événement calcique unitaire (rectangle bleu) associé à une

durée (A ou B). À cet effet, la fréquence de telles oscillations correspond à l'inverse de la moyenne des durées inter-événement (moyenne des durées A et B). **(E)** Répartition des types de réponses dans l'ensemble des divisions R1, R2, R3 et R4 du noyau subdivisé. **(F)** Carte de densité cellulaire obtenue à partir des coordonnées des cellules montre que les cellules ayant répondu à la stimulation se concentrent principalement (94 %) dans le ¼ dorsal du NVsnpr. **(G)** Cellules ayant répondues de manière synchrone (N=2, n= 4 cellules par animal) ou à la même latence (N=3, n=2 cellules par animal) dans la moitié dorsale du NVsnpr (R1 et R2). Les distances minimales et maximales séparant de telles cellules sont illustrées en rouge. **(H et I)** Moyennes (\pm SEM) des latences **(H)** et des durées **(I)** des réponses des neurones (colonnes noires) et des astrocytes (colonnes grises) de la sous-division R1 du NVsnpr. ns, non-significatif.

3. Les applications de BAPTA dans la partie dorsale du NVsnpr génèrent des réponses principalement dans la SupV, la PCRt et le NVmot

Il a été observé que l'activation rythmique des neurones du NVsnpr par l'application locale de BAPTA entraîne l'activation rythmique subséquente des MNs du NVmot aussi bien en électrophysiologie qu'en imagerie calcique (Slaoui Hasnaoui et al., 2020). Nous avons testé si nous pouvions, en plus des cellules du NVsnpr, observer une activation des MNs du NVmot dans nos conditions expérimentales, c'est-à-dire en activant le NVsnpr avec des applications de BAPTA.

À partir des réponses calciques observées **(Figure 22A)**, nous avons établi un ratio du nombre de cellules par animal et par région **(Figure 22C)**. Bien que nous ayons un ratio de 3,1 cellules/animal dans le NVmot, le faible nombre de tentatives (N=4) ne nous permet pas de tirer de conclusions claires. Toutefois, nous retrouvons les trois types de réponses calciques obtenues dans le NVsnpr **(Figure 22A, D, tableaux 1 à 4)**. Trois MNs répondent de façon transitoire, un seul de façon rythmique et un dernier de façon soutenue. Quant aux astrocytes, quatre d'entre eux répondent de manière rythmique, deux par plateaux et un seul de façon transitoire.

La réponse des MNs **(Figure 22E, F)** est plus tardive (44 ± 13 s) que celle des astrocytes (28 ± 11 s) et plus courte (respectivement 8 ± 4 s et 33 ± 12 s). Ceci suggère une activation initiale des astrocytes du NVmot menant subséquemment à une activation des MNs. Or, une telle observation est surprenante puisque compte tenu des données recueillies précédemment (Slaoui Hasnaoui et al., 2020), les MNs répondent relativement plus rapidement à une latence moyenne avoisinant les 14 secondes. Nous nous sommes donc de nouveau intéressés à savoir ce qui pourrait expliquer l'écart entre les latences des neurones du NVsnpr (16 ± 9 s) et du NVmot (44 ± 13 s). Nous avons

cherché à tester l'hypothèse selon laquelle il existerait à la fois des connexions monosynaptiques et polysynaptiques du NVsnpr en direction des MNs. De telles connexions polysynaptiques impliqueraient alors l'activation des INs de la PeriV (Kolta, 1997; Bourque and Kolta, 2001).

De façon surprenante, très peu de cellules ont répondu aux stimulations dans la région IntV, partie de la PeriV adjacente au NVsnpr et ce malgré le nombre élevé de tentatives (**Figure 22C**, N = 11, n = 5 astrocytes). Nous présumons donc que l'activité enregistrée dans les cellules d'autres régions plus éloignées (JuxtV, PCRt; voir plus bas) ne découle pas de la diffusion directe du BAPTA vers les régions adjacentes. De même, le faible nombre de cellules obtenues au sein de la région JuxtV (**Figure 22C**, N=6, n = 9 cellules) ne nous permet pas d'analyser de manière concluante les données obtenues. En dressant une carte de densité cellulaire (**Figure 22B**), nous voyons que les cellules activées par la baisse de $[Ca^{2+}]_e$ dans le NVsnpr dorsal se répartissent dans deux principales régions : la SupV, dorsale au NVmot et la PCRt, ventrale au NVmot.

Comme rapporté à la **figure 22A** et **D** ainsi que les **tableaux 1 à 4**, les 3 types de réponses précédemment décrites dans le NVsnpr et le NVmot sont retrouvées au sein de la PeriV. La majorité des neurones de la SupV, dans sa partie distale au NVsnpr, ont montré des réponses soutenues (n=15, 71% des neurones,) alors que seulement 1 neurone répondait de manière rythmique et 5 de façon transitoire (**figure 22D**). À l'inverse, la moitié des astrocytes (n=13) répondaient de manière rythmique, alors que seulement 5 présentaient une réponse soutenue (3 représentés) et 8 une réponse transitoire (**figure 22D**). Le grand nombre de neurones répondant de manière soutenue pourrait s'expliquer par le fait qu'ils sont en phase de plateaux dépolarisants qui mèneraient éventuellement à l'apparition de bouffées calciques. Contrairement à ce qui était observé dans la SupV, la majorité des neurones de la PCRt (n=9 sur 11, **figure 22D**) présentait un profil de réponse transitoire, même si les astrocytes y répondaient majoritairement de façon rythmique (n=5 sur 11, **figure 22D**).

Comme observé dans le NVsnpr dorsal, nous observons également de la synchronie pour des cellules de la SupV (N=2, n=8, dans un rayon de 60 à 300 μ m).

Finalement, en ce qui concerne les neurones à l'extérieur du NVsnpr, les latences de réponses les plus courtes (**Figure 22E**) ont été observées dans la SupV (28 ± 8 s) et la JuxtV (22 ± 8 s) alors qu'elles sont plus importantes dans le NVmot (44 ± 13 s) et la PCRt (52 ± 8 s). Par ailleurs, la

SupV avait aussi les neurones dont la durée de réponse était la plus longue (**Figure 22F**, durée de 38 ± 3 s) par rapport au NVmot (8 ± 4 s), la PCRt (3 ± 1 s) et la JuxtV (7 ± 5 s).

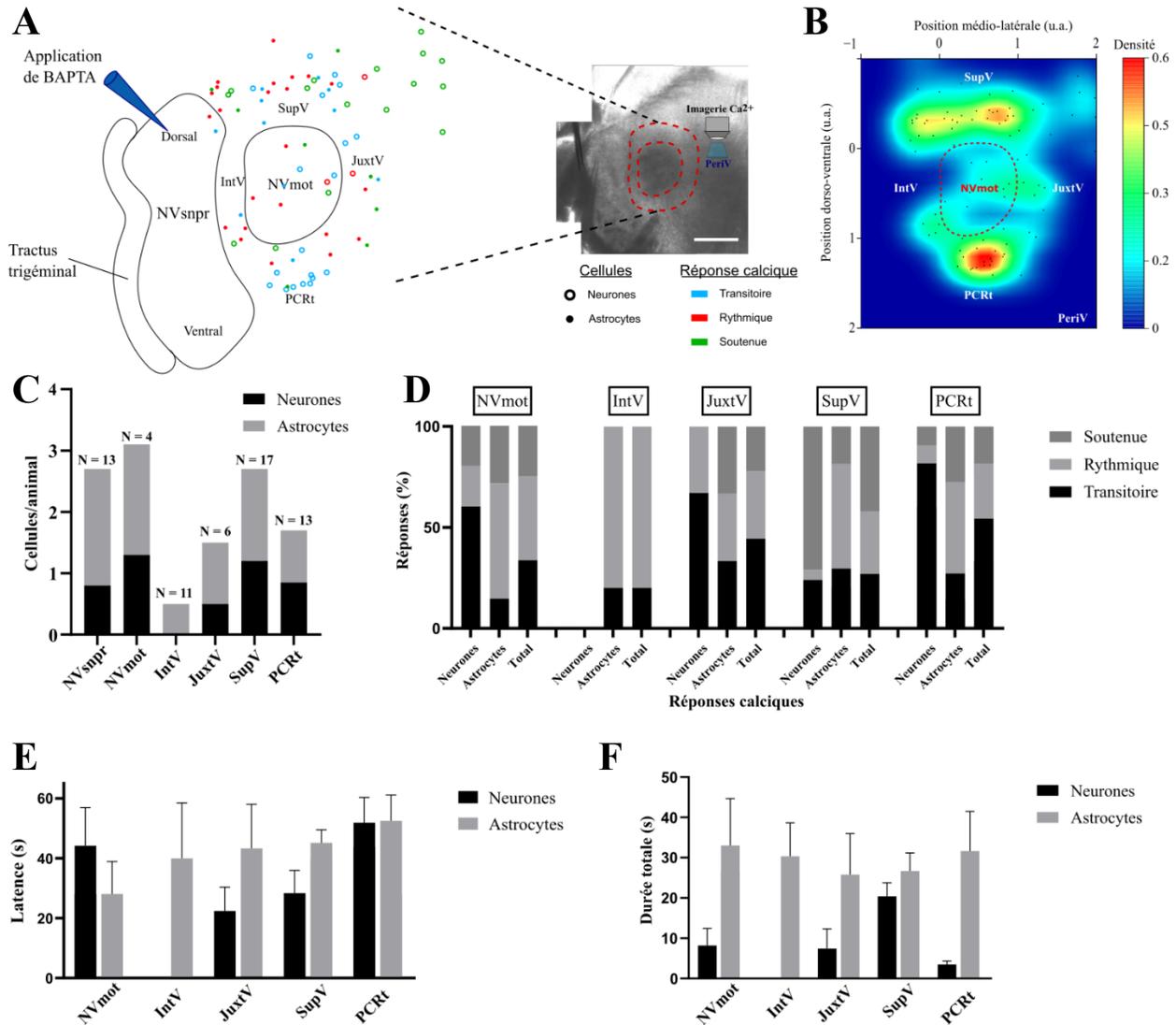


Figure 22. Les applications de BAPTA dans la partie dorsale du NVsnpr génèrent des réponses principalement dans la SupV, PCRt et NVmot. **(A)** Distribution des réponses calciques observées (transitoire en bleu, rythmique en rouge et soutenue en vert) dans les neurones de la PeriV et du NVmot (cercles vides, n=46) et les astrocytes (cercles pleins, n=49) suite à l'application de BAPTA dans la partie dorsale du NVsnpr. Le Tractus trigéminal est également visible. Le barre d'échelle représente 500 µm. **(B)** Carte de densité cellulaire obtenue à partir des coordonnées des cellules illustre les zones ayant le plus de réponses (SupV et PCRt). **(C)** Ratio du nombre de cellules actives par animal en fonction des régions étudiées. **(D)** Distribution des réponses (rythmique, transitoire et soutenue). Les réponses rythmiques sont majoritaires dans les astrocytes de la PeriV alors que le profil de réponses des neurones diffère d'une région à l'autre. Ils répondent principalement de

manière transitoire dans la PCRt (82%), la JuxtV (67%) et le NVmot (60%) alors qu'ils répondent de manière soutenue (71%) dans la SupV. **(E et F)** Moyennes (\pm SEM) des latences **(E)** et des durées **(F)** des réponses des neurones (colonnes noires) et des astrocytes (colonnes grises) dans les différents noyaux de la PeriV et le NVmot après stimulation du NVsnpr.

4. La stimulation électrique de la partie dorsale du tractus spinal du trijumeau génère des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr

La stimulation électrique de la partie dorsale du tractus trigéminal (0,3 ms pulse, 40 Hz, train de 1 s, 200-300 μ A; **figure 23A**) a généré des réponses calciques dans 60 cellules (12 neurones et 48 astrocytes, N = 14). Celles-ci se concentraient dans la partie dorsale du NVsnpr avec 32 cellules dans R1 (4 neurones et 28 astrocytes) et 18 cellules dans R2 (8 neurones et 10 astrocytes) et 10 cellules dans la partie ventrale (R3 et R4) étaient toutes des astrocytes (**Figure 23A, E**). Notre analyse (**tableaux 1 à 4**) s'est uniquement portée sur les réponses neuronales et astrocytaires de la partie dorso-médiane du NVsnpr (**Figure 23A, [R1] et [R2]**) que l'on considère comme génératrice du rythme. Les réponses rythmiques (**Figure 23A, C, D**, 6 neurones et 20 astrocytes) et transitoires (**Figure 23A, C, D**, 5 neurones et 16 astrocytes) ont été observées en en plus grand nombre que les réponses soutenues (**Figure 23A, C, D**, 4 astrocytes et 1 neurone).

L'étendue spatiale des réponses calciques à la stimulation électrique du tractus est plus importante que celle observée avec la stimulation dorsale du NVsnpr par le BAPTA (**Figure 21F et 23B**). Les réponses demeurent tout de même principalement confinées dans le $\frac{1}{4}$ dorsal du noyau observé plus tôt (**Figure 21F**). Plusieurs cellules sont activées de façon synchrone. Le rayon pour des cellules qui répondent dans un même champ d'acquisition varie entre 23 et 244 μ m (**Figure 23F**, N=6, n=14). Quant aux cellules qui répondent à une même latence par rapport au début de la stimulation, la distance les séparant est de 304 μ m (n=2, **Figure 23F**). Il est intéressant de souligner que la synchronie observée entre cellules implique souvent des cellules au profil d'activité rythmique (n=9 sur 14 **Figure 23F**).

Finalement dans la partie dorso-médiane, les neurones répondent plus rapidement (**Figure 23G**, latence de 7 ± 4 s) que les astrocytes (**Figure 23G**, latence de 21 ± 4 s). Contrairement avec ce qui est observé avec la stimulation par le BAPTA, cette tendance est significative (Test de T, *P =

0,015). Il en est de même avec la durée totale de réponse qui est significativement plus élevée dans les astrocytes (**Figure 23H**, 34 ± 6 s) que dans les neurones (**Figure 23H**, 6 ± 2 s).

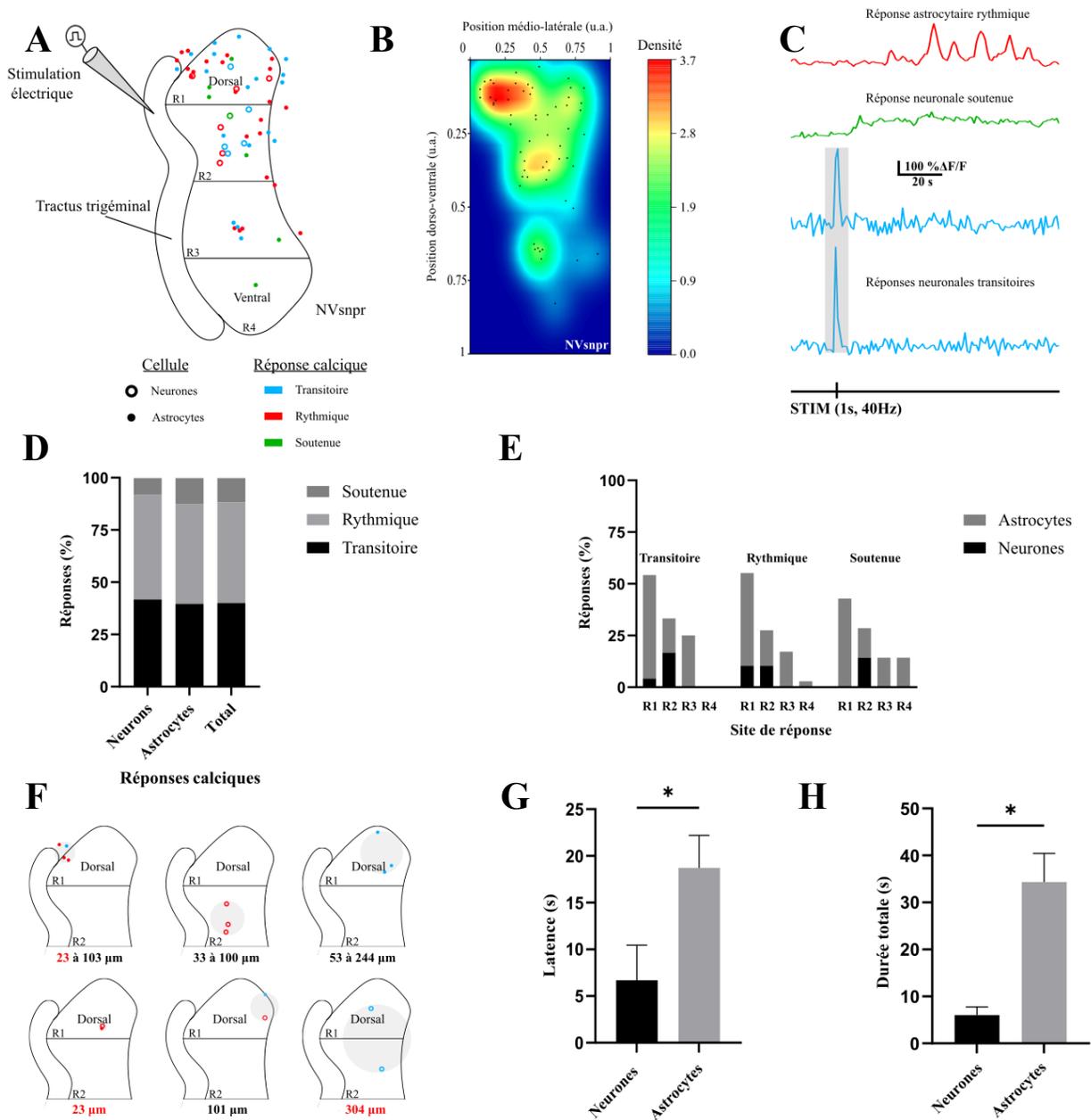


Figure 23. La stimulation électrique de la partie dorsale du tractus spinal du trijumeau génère des réponses rythmiques dans les neurones et astrocytes du NVsnpr. **(A)** La stimulation électrique du tractus spinal du trijumeau (0,3 ms pulse, 40 Hz, train de 1 s, 200-300 µA) a évoqué des réponses calciques dans les neurones (cercles vides, n=12) et les astrocytes (cercles pleins, n=48) du NVsnpr dorsal et ventral. **(B)** Carte de densité cellulaire obtenue à partir des coordonnées des cellules montre que les cellules ayant répondu à la stimulation se concentrent principalement dans le ¼ dorsal du NVsnpr. **(C)** Trois types de réponses calciques neuronales et astrocytaires ont été observés dans la partie

dorso-médiane du NVsnpr: Soutenues (vert, n=5 cellules), Rythmiques (rouge, n=26 cellules) et Transitoires (bleu, n=21 cellules). Certaines cellules pouvaient être actives de manière synchrone (zones grisées). **(D)** Répartition des types de réponses dans les neurones, les astrocytes et les deux types cellules réunis ensemble. **(E)** Répartition des types de réponses dans l'ensemble des divisions R1, R2, R3 et R4 du noyau subdivisé. **(F)** Cellules ayant répondues de manière synchrone (N=5, n=3 cellules par groupes en moyenne) ou à la même latence (n=2) dans la moitié dorsale du NVsnpr (R1 et R2). **(G et H)** Moyennes (\pm SEM) des latences **(G)** et des durées **(H)** des réponses des neurones (colonnes noires) et des astrocytes (colonnes grises) dans le NVsnpr après stimulation du TSNV (* $p < 0,015$, test de t).

5. La stimulation électrique du tractus trigéminal dorsal génère des réponses dans toutes les régions de la PeriV

La stimulation électrique de la partie dorsale du tractus trigéminal (0,3 ms pulse, 40 Hz, train de 1 s, 200-300 μ A; **Figure 24A**) a généré des réponses calciques dans le NVmot ainsi que toutes les divisions de la PeriV (**Figure 24A, B**). Contrairement à ce qui a été observé avec l'application de BAPTA dans le NVsnpr dorsal, les régions IntV et JuxtV sont grandement activées par la stimulation sensorielle du tractus trigéminal. À nouveau, le NVmot, la SupV et la PCRt sont des foyers où l'on retrouve une importante densité de réponses calciques (**Figure 24B, C**).

Les 3 types de réponses observés dans le NVsnpr, ont été enregistrés dans le NVmot et la PeriV (**Figure 24A, D**). La majorité des réponses du NVmot était de type transitoire ou rythmique dans les MNs (respectivement n=5 sur 11 et n=5) ainsi que dans les astrocytes (respectivement n=4 sur 12 et n=5 sur 12).

À l'image de ce qu'on a pu retrouver dans la PeriV avec les applications de BAPTA, très peu de neurones ont été enregistrés dans les régions JuxtV (n=3) et IntV (n=3) (**Figure 24C, Tableau 1 à 4**). À l'inverse, ce sont les astrocytes qui démontrent l'essentielle des réponses aux stimulations électriques dans ces 2 régions (**Figure 24A, Tableau 1 à 4**). Dans la JuxtV, sept astrocytes sur 9 répondent de manière transitoire (n=4) ou soutenue (n=3). Dans l'IntV, ce sont 8 astrocytes sur 10 qui répondent de manière rythmique (n=3) ou soutenue (n=5). Pour ce qui est de la SupV, la distribution des réponses n'est pas la même dans les neurones puisque la majorité d'entre eux (n=11 sur 16; **Figure 24D, Tableau 1 à 4**) répond de manière transitoire alors qu'elle l'est dans les astrocytes (n=30 rythmiques sur 48; **Tableau 1 à 4**). Finalement, les réponses enregistrées dans la

PCRt sont similaires à ce que nous avons retrouvées plus tôt avec les applications de BAPTA. La quasi-totalité des neurones (n=15 sur 16) répond de manière transitoire (n=10) ou rythmique (n=5) alors que les astrocytes répondent uniquement par des activités rythmiques (n=1) ou soutenues (n=4).

À l'extérieur du NVsnpr, les latences (**Figure 24E**) les plus courtes ont été observées dans l'IntV (6 ± 3 s pour les neurones, 44 ± 11 s pour les astrocytes), la JuxtV (21 ± 11 s pour les neurones, 44 ± 11 s pour les astrocytes) et la PCRt (32 ± 8 s pour les neurones, pour les 54 ± 14 s astrocytes), alors qu'elles étaient plus longues dans le NVmot (41 ± 13 s pour les neurones, 55 ± 13 s pour les astrocytes) et la SupV (59 ± 13 s pour les neurones, 49 ± 5 s pour les astrocytes). On observe finalement des réponses neuronales de plus courtes durées (**Figure 24F**) dans les régions IntV (1 ± 0 s), SupV (7 ± 2 s) et le NVmot (8 ± 2 s) que la PCRt (18 ± 6 s) la JuxtV (18 ± 10 s). Quant aux astrocytes, ils répondent plus longtemps que les neurones : PCRt (19 ± 5 s), JuxtV (37 ± 16 s), IntV (37 ± 13 s), NVmot (44 ± 11 s) et SupV (60 ± 9 s).

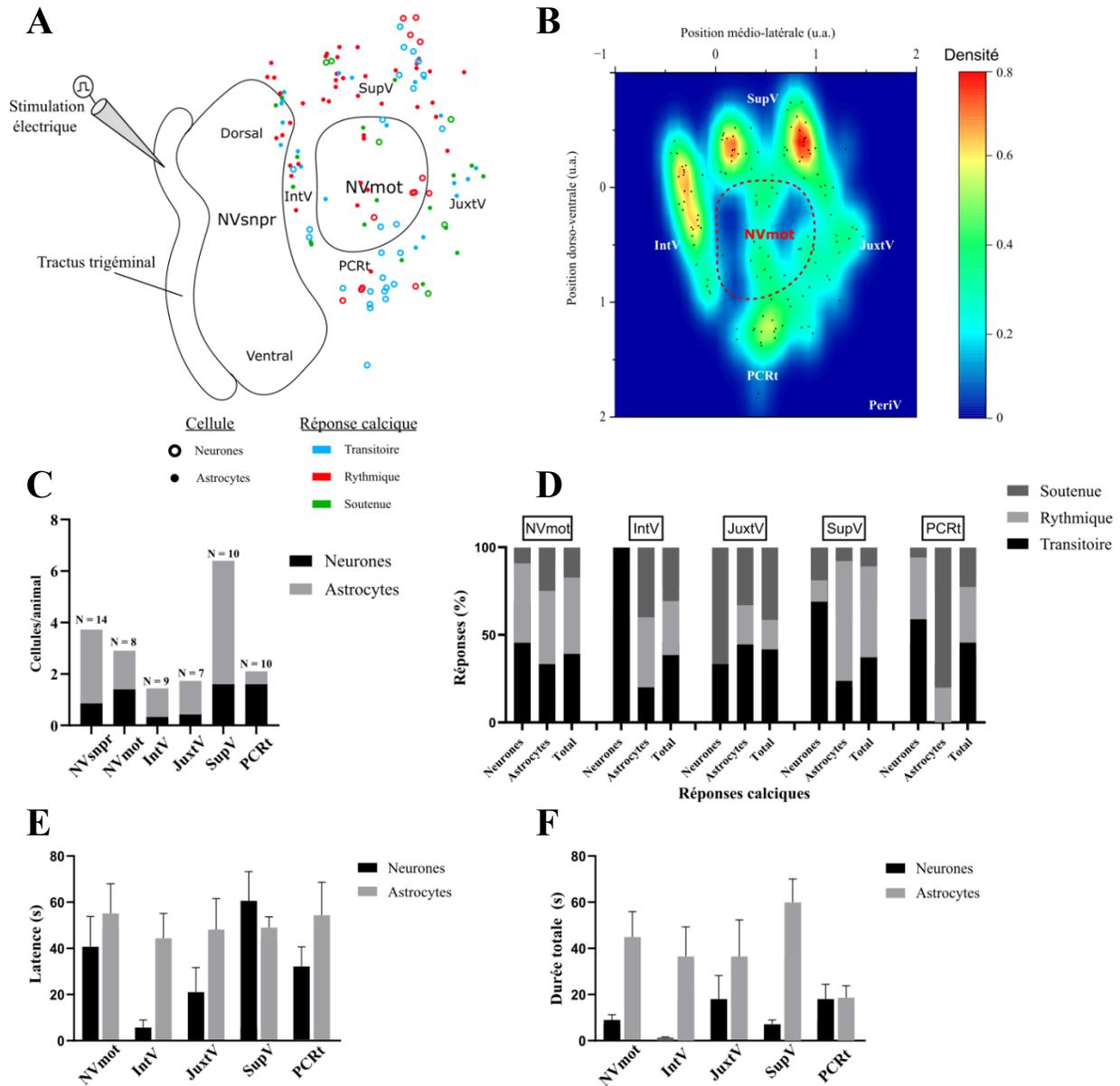


Figure 24. La stimulation électrique du tractus trigéminal dorsal génère des réponses dans toutes les régions de la PeriV. (A) Distribution des réponses calciques observées (transitoire en bleu, rythmique en rouge et soutenue en vert) dans les neurones de la PeriV et du NVmot (cercles vides, n=50) et les astrocytes (cercles pleins, n=75) suite à la stimulation électrique du tractus spinal du trijumeau (0,3 ms pulse, 40 Hz, train de 1 s, 200-300 μ A). Le barre d'échelle représente 500 μ m. **(B)** Carte de densité cellulaire obtenue à partir des coordonnées des cellules illustre l'activation de l'ensemble de la PeriV. **(C)** Ratio du nombre de cellules actives par animal en fonction des régions étudiées. **(D)** Distribution des réponses (rythmique, transitoire et soutenue). Les réponses rythmiques ou soutenues sont majoritaires dans les astrocytes de la PeriV alors que le profil de réponses des neurones est essentiellement transitoire d'une région à l'autre. **(E et F)** Moyennes (\pm SEM) des latences **(E)** et des durées **(F)** des réponses des neurones (colonnes noires) et des astrocytes (colonnes grises) dans les différents noyaux de la PeriV et le NVmot après stimulation du TSNV.

Trois constats peuvent être relevés concernant la stimulation électrique du TSNV par rapport aux applications de BAPTA dans le NVsnpr dorsal (**Figure 25**). Dans un premier temps, on observe que la stimulation du TSNV a une tendance plus importante à activer les cellules du NVsnpr et de la PeriV que les applications de BAPTA (**Figure 25A**). Dans un second temps, les neurones semblent répondre avec des latences plus courtes (**Figure 25B**) mais des durées variables avec la stimulation du TSNV par rapport aux applications de BAPTA (**Figure 25C**). Finalement, les astrocytes répondraient plus tardivement (**Figure 25D**) et plus longtemps (**Figure 25E**) à la stimulation du TSNV.

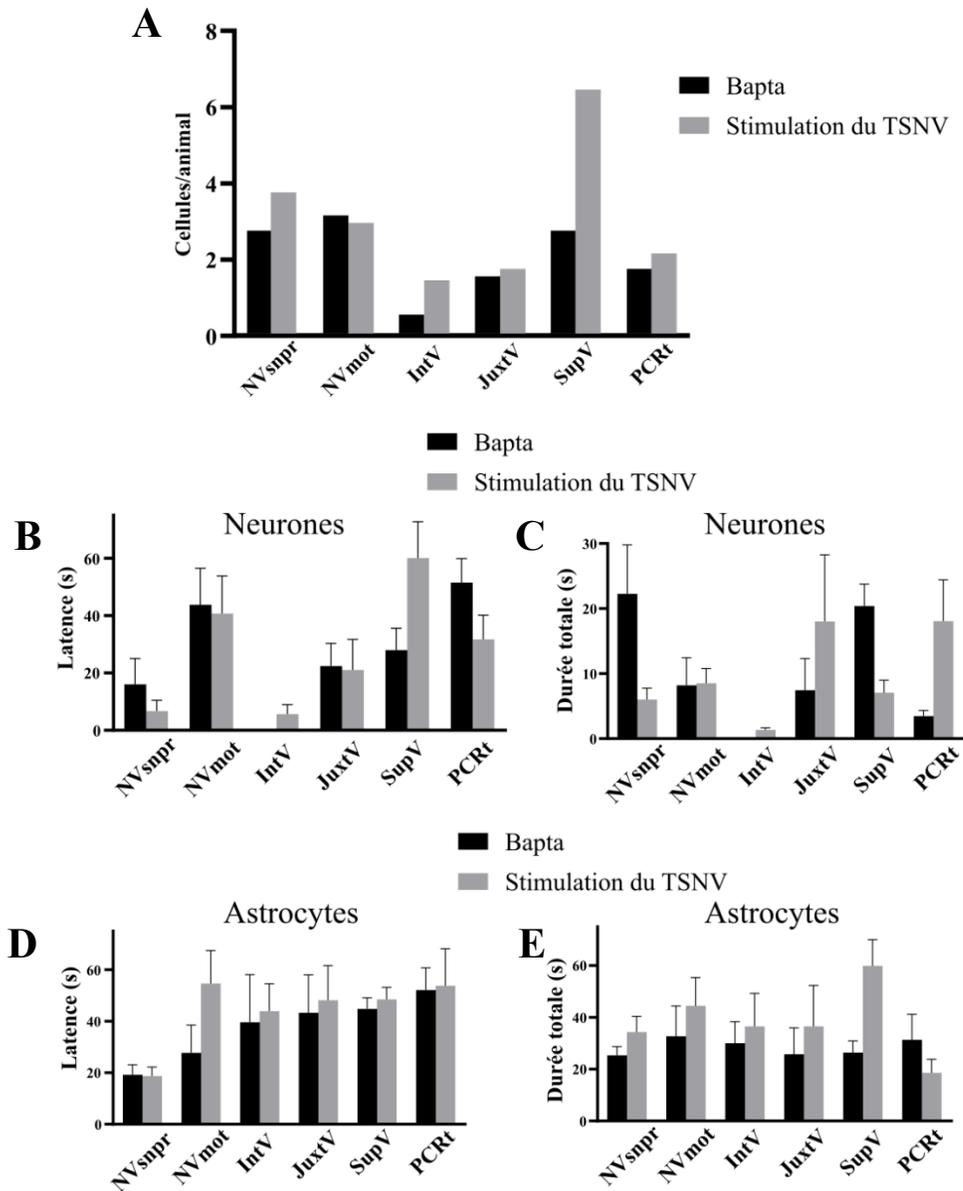


Figure 25. Comparaison des réponses calciques générées par les applications de BAPTA et la stimulation électrique du tractus spinal du trijumeau. (A) Ratio comparé du nombre de cellules activées par animal en fonction des régions à la suite des applications de BAPTA (colonnes noires) et la stimulation électrique du tractus spinal du trijumeau (TSNV; colonnes grises). (B à E) Moyennes (\pm SEM) des latences (B, D) et des durées (C, E) des réponses des neurones (B, C) et des astrocytes (D, E) aux applications de BAPTA (colonnes noires) et la stimulation électrique du TSNV (colonnes grises). Les données rapportées pour le NVsnpr (colonnes noires) concernent uniquement la subdivision R1 (B à E).

Tableau 1. Caractéristiques des réponses transitoires neuronales et astrocytaires

Région	Stimulus	Neurones			Astrocytes		
		n=	% $\Delta F/F$	Durée totale (s)	n=	% $\Delta F/F$	Durée totale (s)
NVsnpr	BAPTA (N=13)	n=1	190	6	n=2	157 \pm 27	6 \pm 0
	Stimulation électrique (N=14)	n=5	252 \pm 84	2 \pm 0	n=16	147 \pm 14	4 \pm 1
NVmot	BAPTA (N=4)	n=3	103 \pm 18	3 \pm 0	n=1	130	7
	Stimulation électrique (N=8)	n=5	98 \pm 7	3 \pm 0	n=4	118 \pm 21	8 \pm 3
SupV	BAPTA (N=17)	n=5	191 \pm 57	3 \pm 1	n=8	138 \pm 23	6 \pm 1
	Stimulation électrique (N=10)	n=11	144 \pm 17	4 \pm 1	n=15	143 \pm 15	8 \pm 1
PCRt	BAPTA (N=13)	n=9	125 \pm 23	3 \pm 0	n=3	69 \pm 26	3 \pm 1
	Stimulation électrique (N=10)	n=10	123 \pm 32	2 \pm 0	/	/	/
IntV	BAPTA (N=11)	/	/	/	n=1	215	/
	Stimulation électrique (N=9)	n=3	71 \pm 12	1 \pm 0	n=2	199 \pm 8	5 \pm 2
JuxtV	BAPTA (N=6)	n=2	61 \pm 51	3 \pm 2	n=2	65 \pm 53	5 \pm 1
	Stimulation électrique (N=7)	n=1	212	4	n=4	129 \pm 17	5 \pm 1

Tableau 2. Caractéristiques des réponses soutenues neuronales et astrocytaires

Région	Stimulus	Neurones			Astrocytes		
		n=	% $\Delta F/F$	Durée des plateaux (s)	n=	% $\Delta F/F$	Durée des plateaux (s)
NVsnpr	BAPTA (N=13)	n=4	174 \pm 58	24 \pm 11 s	n=11	197 \pm 29	38 \pm 7
	Stimulation électrique (N=14)	n=1	329	/	n=4	156 \pm 16	38 \pm 14
NVmot	BAPTA (N=4)	n=1	410	13	n=2	129 \pm 24	16 \pm 4
	Stimulation électrique (N=8)	n=1	180	/	n=3	192 \pm 92	49 \pm 22
SupV	BAPTA (N=17)	n=15	115 \pm 47	26 \pm 3	n=5	27 \pm 4	35 \pm 7
	Stimulation électrique (N=10)	n=3	62 \pm 13	19 \pm 5	n=3	79 \pm 36	15 \pm 3
PCRt	BAPTA (N=13)	n=1	300	/	n=3	138 \pm 24	13 \pm 0
	Stimulation électrique (N=10)	n=1	172	/	n=4	99 \pm 38	15 \pm 5
IntV	BAPTA (N=11)	/	/	/	/	/	/
	Stimulation électrique (N=9)	/	/	/	n=5	129 \pm 24	30 \pm 12
JuxtV	BAPTA (N=6)	/	/	/	n=2	66 \pm 11	15 \pm 2
	Stimulation électrique (N=7)	n=2	181 \pm 28	25 \pm 13	n=3	129 \pm 11	30 \pm 10

Tableau 3. Caractéristiques des réponses rythmiques neuronales

		Neurones								
Région	Stimulus	n=	% ΔF/F	Durée des plateaux récurrents (s)	Fréquence des plateaux récurrents (Hz)	Durée des oscillations (s)	Fréquence des oscillations (Hz)	Durée des plateaux (s)	Fréquence sur le plateau (s)	Durée totale (s)
NVsnpr	BAPTA (N=13)	n=2	398 ± 4	36	0,03	/	/	32	0,10	64 ± 32
	Stimulation électrique (N=14)	n=6	180 ± 26	/	/	/	/	11 ± 2	0,33 ± 0,06	19 ± 6
NVmot	BAPTA (N=4)	n=1	265	/	/	4	0,05	/	/	25
	Stimulation électrique (N=8)	n=5	485 ± 41	/	/	/	/	14 ± 2	0,25 ± 0,06	14 ± 2
SupV	BAPTA (N=17)	n=1	141	/	/	8	0,04	/	/	38
	Stimulation électrique (N=10)	n=2	76 ± 20	/	/	4 ± 2	0,22 ± 0,11	/	/	13 ± 9
PCRt	BAPTA (N=13)	n=1	19	/	/	5	0,16	/	/	11
	Stimulation électrique (N=10)	n=5	141 ± 12	13	2	2 ± 0	0,04 ± 0,01	/	/	45 ± 10
IntV	BAPTA (N=11)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Stimulation électrique (N=9)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
JuxtV	BAPTA (N=6)	n=1	213	/	/	/	/	17	0,33	17
	Stimulation électrique (N=7)	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tableau 4. Caractéristiques des réponses rythmiques astrocytaires

		Astrocytes								
Région	Stimulus	n=	% $\Delta F/F$	Durée des plateaux récurrents (s)	Fréquence des plateaux récurrents (Hz)	Durée des oscillations (s)	Fréquence des oscillations (Hz)	Durée des plateaux (s)	Fréquence sur le plateau (s)	Durée totale (s)
NVsnpr	BAPTA (N=13)	n=3	167 ± 23	/	/	8 ± 1	0,11 ± 0	17	0,22	73 ± 21
	Stimulation électrique (N=14)	n=20	130 ± 11	31	3	14 ± 3	0,10 ± 0,01	27 ± 15	0,29 ± 0,08	58 ± 8
NVmot	BAPTA (N=4)	n=4	121 ± 24	/	/	10 ± 3	0,08 ± 0,01	18	0,4	50 ± 15
	Stimulation électrique (N=8)	n=5	148 ± 22	/	/	6 ± 1	0,05 ± 0,01	/	/	77 ± 9
SupV	BAPTA (N=17)	n=13	171 ± 18	/	/	9 ± 1	0,14 ± 0,06	21 ± 4	0,25 ± 0,04	36 ± 7
	Stimulation électrique (N=10)	n=30	157 ± 16	/	/	10 ± 1	0,07 ± 0,01	18 ± 7	0,32 ± 0,07	80 ± 11
PCRt	BAPTA (N=13)	n=5	125 ± 29	/	/	13 ± 4	0,08 ± 0,02	/	/	56 ± 11
	Stimulation électrique (N=10)	n=1	246	/	/	4	0,07	/	/	33
IntV	BAPTA (N=11)	n=4	/	/	/	17 ± 6	0,21 ± 0,06	/	/	56 ± 11
	Stimulation électrique (N=9)	n=3	125 ± 36	29	2	6 ± 0	0,04 ± 0,01	/	/	68 ± 34
JuxtV	BAPTA (N=6)	n=2	136 ± 36	/	/	7 ± 1	0,04 ± 0,02	/	/	57 ± 7
	Stimulation électrique (N=7)	n=2	186 ± 51	/	/	7 ± 0	0,06 ± 0,01	/	/	106 ± 10

QUATRIÈME CHAPITRE

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les résultats présentés dans la présente étude complètent les travaux de Morquette et al., (2015) et Slaoui Hasnaoui et al., (2020). Ils renforcent l'idée selon laquelle le NVsnpr serait le générateur du rythme masticateur transmis aux MNs du trijumeau (Athassiadis et al., 2005a,b; Brocard et al., 2006; Kolta et al., 2010, 2007; Morquette et al., 2015). L'exercice présenté renseigne également sur le fait que la commande rythmique générée par les neurones de la partie dorsale du NVsnpr serait transmise aux MNs soit directement soit indirectement, via les INs de la PeriV. Nos résultats indiquent tout d'abord que l'activation du NVsnpr mène les INs de la PeriV à y répondre tout comme les astrocytes périgéminaux dont le rôle n'avait jusqu'alors pas été investigué. Tel qu'attendu, la stimulation des afférences sensorielles trigéminales dorsales et l'activation rythmique du NVsnpr dorsal par des applications locales de BAPTA ont majoritairement généré des réponses dans des neurones et astrocytes localisés dans le ¼ dorsal du NVsnpr. Ces réponses neuronales et astrocytaires étaient principalement longues (rythmiques ou soutenues). À l'extérieur du NVsnpr, la stimulation sensorielle a engendré des réponses du même type dans les neurones et astrocytes du NVmot et des divisions de la PeriV. Les applications de BAPTA ont quant à elles principalement permis l'activation du NVmot, de la SupV et de la PCRt. Finalement, des épisodes de synchronisation ont été décelés dans les neurones comme les astrocytes du NVsnpr et quelque peu de la SupV. Ensemble, ces résultats suggèrent l'implication de la PeriV dans la transmission et la modulation du rythme dans le GPC masticateur.

1. Considérations méthodologiques

Plusieurs contraintes expérimentales limitent l'interprétation que l'on peut prêter aux résultats de ce mémoire.

Tout d'abord, les caméras utilisées en microscopie confocale ou biphotonique ont posé 3 problèmes. Dans un premier temps, elles ne nous ont pas permis d'enregistrer simultanément l'activité calcique de plusieurs régions du circuit trigéminale. Ainsi, les mesures recueillies ne reflètent pas directement les dynamiques d'activation des régions de la PeriV en temps réel, à la suite des stimulations administrées.

Dans un deuxième temps, lors des enregistrements, il y avait une nécessité d'optimiser l'acquisition des données pour détecter un signal calcique. Ainsi, chacune des « frames » analysées correspond au moyennage en une seconde de 30 images. L'intervalle minimal séparant deux « frames » étant de 0,425 s en microscopie confocale et de 1 s en microscopie biphotonique, les fréquences maximales observables en imagerie calcique se situaient entre 1 et 2,3 Hz. C'est d'autant plus insuffisant pour détecter les décharges en bouffées des potentiels d'action (**Figure 19**) dont la fréquence est de l'ordre de 130-150 Hz dans les neurones du NVsnpr dorsal (Morquette et al., 2015). Une telle contrainte ne permet pas non plus de distinguer les plateaux successifs de bouffées rythmiques dont la fréquence moyenne se situe essentiellement entre 6 et 10 Hz dans la mastication (Kolta et al., 2007; Pastor-Bernier et al., 2010). C'est donc dire que l'activité rythmique que nous avons observé dans les neurones correspondait aux rares plateaux de bouffées rythmiques dont la fréquence est inférieure à 5 Hz (Pastor-Bernier et al., 2010). Une telle problématique fait en sorte que tout signal calcique se manifestant dans le délai d'acquisition se somme au précédent de manière à générer un signal calcique global de type plateau (Li et al., 2019). Ceci pourrait expliquer notre grande proportion d'activité soutenue par rapport aux neurones rythmiques majoritairement observé par Slaoui Hasnaoui et al., (2020).

Finalement, Slaoui Hasnaoui et al., (2020) utilisait une caméra ultrasensible CCD à haute vitesse; expliquant le fait que nos données diffèrent des leurs. Pour les applications de BAPTA dans le NVsnpr dorsal, on retrouve par exemple une proportion moins importante de réponse rythmique dans les neurones. Parallèlement, à cela s'ajoute le fait que nous n'avons qu'un ratio de 0,8 neurone/animal contre 9,5 neurones/animal pour Slaoui Hasnaoui et al. (2020). Cet écart peut s'expliquer par la différence des caméras utilisées dans les deux études; microscopie confocale et biphotonique dans notre cas. Ceci pourrait d'autant plus expliquer le fait qu'il ne nous était pas possible d'enregistrer des neurones démontrant une activité soutenue sur laquelle une activité rythmique se superpose comme l'avaient observé Slaoui Hasnaoui et al., (2020). Les oscillations rythmiques superposées à l'activité soutenue se sont vraisemblablement confondues avec la ligne de base dans les données que nous avons collectées.

L'utilisation des différents indicateurs calciques suscite, quant à elle, plusieurs problèmes. Tout d'abord, avec la GCaMP6f, nous avons été confronté à la difficulté de la faiblesse du signal calcique caractéristique du tronc cérébral (Chen et al., 2016; Gamage et al., 2023). De nombreux

facteurs semblent être à l'origine d'un signal fluorescent faible. Les promoteurs spécifiques d'un type de cellule sont inégalement efficaces en fonction des types cellulaires pour fournir des niveaux élevés de signal fluorescent. Leurs séquences sont généralement incomplètes par manque d'éléments régulateurs tels que des activateurs d'expression génique, trop longues à insérer dans le génome, ce qui contribue également à une faible expression (Arias et al., 2022). Ceci pourrait en partie expliquer le faible nombre de neurones enregistrés malgré nos grands nombres de tentatives et la difficulté à tester statistiquement nos hypothèses dans le cadre des cellules de la PeriV.

Ensuite, l'indicateur calcique Fluo8L, mesurant l'activité des astrocytes, ne signale principalement que les variations calciques somatiques (Semyanov et al., 2020). On sait désormais que les signaux somatiques astrocytaires sont peu fréquents, lents et de longue durée (Hirase et al., 2004; Nimmerjahn et al., 2004; Wang et al., 2006; Di Castro et al., 2011). À l'inverse, les oscillations de Ca^{2+} dans les microdomaines astrocytaires (parties distales des processus astrocytaires) sont plus fréquemment observées et se produisent de manière asynchrone dans divers processus (Volterra et al., 2014). Les réponses calciques dans les processus astrocytaires décrivent plus fidèlement la communication neurone-astrocyte principalement dans le lien étroit qu'ils entretiennent avec l'organisation tripartite de la synapse tripartite (Araque et al., 1999).

Finalement, il faudra noter que les résultats d'imagerie calcique ne peuvent que partiellement être interprétés puisque les indicateurs calciques sont peu fiables à détecter des baisses calciques pouvant témoigner d'inhibitions (Hara-Kuge et al., 2018) qui font partie intégrante de la PeriV (Bourque and Kolta, 2001). De telles inhibitions peuvent notamment être engendrées par la stimulation du TSNV (Pastor-Bernier et al., 2010).

Par ailleurs, alors qu'une activité astrocytaire implique forcément une augmentation calcique (Porter and McCarthy, 1995a,b). Il ne semble pas en être le cas pour les neurones. En effet, une augmentation du calcium intracellulaire dans les neurones se manifeste soit par une entrée calcique médiée par les canaux voltage-dépendants, récepteurs spécifiques de ligands et perméables à des ions ou une relâche des réserves intracellulaires suite à une activation des récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G (Kawamoto et al., 2012). Or, un neurone peut très bien décharger par l'implication de ses canaux sodiques sans entrée de calcium. Ceci est grandement supporté par le fait que l'activité rythmique évoquée dans les neurones du NVsnpr ne nécessite pas de calcium (Brocard et al., 2006; Pastor-Bernier et al., 2010). L'activité de tels neurones pourrait ne pas être détectable en imagerie calcique expliquant ainsi le faible nombre de neurones

comptabilisés par rapport aux astrocytes. N'en demeure pas moins que les neurones au patron d'activité rythmique ont par exemple été observés dans la partie la plus dorsale du NVsnpr en concordance avec le fait qu'*in vitro*, seuls les neurones de la partie dorsale du NVsnpr déchargent rythmiquement (Sandler et al., 1998; Tsuboi et al., 2003; Brocard et al., 2006).

En dernier lieu, nous ne pouvons certainement pas exclure un effet de l'âge des souris sur la variabilité des résultats obtenus. La mastication apparaît avec la dentition vers P12 chez le rat (Herring, 1985; Langenbach et al., 2001). Or, les souris utilisées étaient âgées de P8 à P18. Étant données les similitudes dans le développement du rat et de la souris, cela suggère qu'une partie des animaux n'étaient peut-être pas en mesure de mastiquer ce qui peut avoir influencé les résultats d'enregistrement de neurones rythmiques.

2. Réponses des neurones du NVsnpr dorsal aux applications de BAPTA

Les neurones du NVsnpr ont répondu aux applications de BAPTA dans la partie dorsale du noyau. Comme observé par Slaoui Hasnaoui et al., (2020), on distingue trois types de réponses neuronales (transitoires, soutenues et rythmiques). Il était attendu que les neurones ne démontrent pas tous un patron d'activité rythmique puisque la diminution de $[Ca^{2+}]_e$, ici simulée par le BAPTA, n'engendre pas systématiquement de réponses rythmiques dans les neurones dorsaux du NVsnpr (Brocard et al., 2006; Morquette et al., 2015; Slaoui Hasnaoui et al., 2020).

L'application de BAPTA dans le NVsnpr dorsal a permis l'activation de cellules des $\frac{3}{4}$ dorsaux du noyau et principalement de son premier $\frac{1}{4}$. Le BAPTA semble principalement activer des cellules à proximité du point d'application (R1) dans lequel on retrouve 65% des cellules activées. On parle d'un disque de diamètre avoisinant les 500 μm qui s'accordent avec les 420 μm observés par Slaoui Hasnaoui et al. (2020). Les neurones distants (R2 et R3) du site d'application (R1) ont des latences beaucoup plus élevées que ceux à proximité témoignant de vague progressive d'activation. Ceci témoigne également d'une difficulté à activer les cellules à distance et d'un effet limité du BAPTA et expliquerait la raison pour laquelle on détecterait peu de neurones au patron rythmique (n=2 dans R1). La littérature supporte l'existence de neurones aux propriétés de rythmogenèse au moins jusqu'à la moitié du NVsnpr (Pastor-Bernier et al., 2010); soit jusqu'à la subdivision R2 du NVsnpr dans notre analyse.

3. Réponses des astrocytes du NVsnpr dorsal aux stimuli évoquant des décharges en bouffées rythmiques

Les mêmes patrons d'activation observés dans les neurones ont été retrouvés dans les astrocytes. Toutefois, la contribution de ces signaux à la circuiterie du GPC masticateur demeure inconnue puisque très peu de littérature aborde leur rôle en imagerie calcique comme en électrophysiologie. Toutefois, les astrocytes ont répondu aux applications de BAPTA puisqu'ils sont en mesure de détecter les augmentations de la $[Ca^{2+}]_e$ (Zanotti and Charles, 1997) en y répondant également par des augmentations ($[Ca^{2+}]_i$) (Porter and McCarthy, 1995a,b). Ces augmentations calciques peuvent aussi être engendrées par la réponse des astrocytes aux neurotransmetteurs par leurs récepteurs GABAergiques, glutamatergiques, cholinergiques qu'ils expriment (Verkhratsky et al., 1998). Subséquemment, les astrocytes libèrent des gliotransmetteurs pouvant altérer la décharge neuronale telle que la S100 β (Volterra and Meldolesi, 2005; Morquette et al., 2015). Les astrocytes avaient dans 80% des cas une activité longue (de type activité rythmique ou soutenue). Cette activité était de plus longue durée que celle des neurones. Les astrocytes participent activement à maintenir l'homéostasie ionique (Kuffler, 1967; Djukic et al., 2007; Sibille et al., 2014). Or, l'activité rythmique dans les neurones occasionnée par la diminution de la $[Ca^{2+}]_e$ est aussi accompagnée de variations des concentrations intra- et extracellulaires des ions chlorure, sodium et potassium contribuant entre autres à la genèse d'oscillations rythmiques notamment dans d'autres mouvements rythmiques comme celui de la locomotion (Bracci et al., 1998; Brocard et al., 2013).

Comme il avait été observé dans le cas des neurones, les astrocytes semblent avoir une organisation spatiale préférentielle avec 65% des astrocytes confinés dans R1. Les astrocytes sont interconnectés les uns aux autres par des jonctions communicantes (jonctions GAP) et forment de grands réseaux couplés dits syncytia (Nagy et al., 2004). De plus, la diminution de la $[Ca^{2+}]_e$ produite par les applications de BAPTA favorise l'ouverture des jonctions GAP (Li and Hatton, 1996; Stout et al., 2002; Ye et al., 2003; Ramachandran et al., 2007; Torres et al., 2012; Giaume et al., 2013). À cela s'ajoute la dépolarisation des astrocytes (puisque répondant à l'activité neuronale), les augmentations de potassium extracellulaire et les augmentations subséquentes de ($[Ca^{2+}]_i$) qui régulent aussi les jonctions GAP (Dietzel et al., 1982; Kristian Enkvist and McCarthy, 1994; Müller et al., 1996; Valiunas and Weingart, 2000; De Pina-Benabou et al., 2001; De Vuyst et al., 2006,

2007; Serrano et al., 2008; Wang et al., 2012) assurant ainsi une propagation du signal au sein du réseau astrocytaire. En concordance avec les travaux de Condamine et al., (2018a), le réseau astrocytaire du NVsnpr dorsal pourrait montrer un certain niveau de couplage et la plupart des micro-réseaux observés se limiterait à la partie dorsale du noyau (R1 et R2 dans notre analyse) dans laquelle 24 des 25 astrocytes enregistrés sont retrouvés. Le relativement petit nombre de cellules synchronisées ne nous permet toutefois pas de tirer de conclusion claire à cet effet.

4. Réponses des neurones et astrocytes du NVsnpr à la stimulation à haute fréquence du tractus spinal du trijumeau

La stimulation à 40 Hz des afférences sensorielles trigéminales a généré dans les neurones et les astrocytes les mêmes trois types de réponse que lors d'application de BAPTA dans le NVsnpr dorsal. Les réponses transitoires (42% des neurones et 40% des astrocytes) étaient toutefois plus nombreuses lors de la stimulation sensorielle. Les stimulations simples appliquées n'étaient peut-être pas assez suffisantes pour que les neurones adoptent d'autres patrons de décharge. Une proportion serait donc restée en mode tonique. Par ailleurs, la diminution des réponses attribuables à un réel comportement rythmique (58% des neurones ont un patron de réponse rythmique ou soutenue contre 70% avec le BAPTA) peut s'expliquer par le type de préparation employée. Tel que démontré par des travaux antérieurs du laboratoire, la stimulation sensorielle provoque des diminutions du $[Ca^{2+}]_e$ (Morquette et al., 2015). Toutefois, celles-ci ne s'observent que dans des tranches maintenues en interface (entre l'oxygène et l'aCSF) et non pas en conditions submergées et continuellement perfusées avec du Ca^{2+} comme ce fut le cas dans nos expériences. Ainsi, en proportion, les astrocytes auraient eu moins de réponses longues (60% des astrocytes à profil rythmique ou soutenu avec la stimulation sensorielle contre 80% avec le BAPTA) puisqu'ils détecteraient moins de diminutions calciques et variations associées aux concentrations d'autres ions. Finalement, on observe que les neurones et astrocytes activés sont à nouveau confinés à la moitié dorsale du noyau (R1 et R2) et que parmi les neurones, seuls ceux de la partie dorsale du noyau ont un patron de réponse calcique attribuable à des décharges rythmiques. Ceci concorde encore avec des observations antérieures (Sandler et al., 1998; Tsuboi et al., 2003; Brocard et al.,

2006). Les neurones activés sont plus dispersés au sein de la partie dorsale ce qui s'expliquerait par le fait que la stimulation électrique les active plus efficacement.

Des travaux préliminaires de notre laboratoire confirment que la stimulation des différents segments du TSNV active de manière bien précise les neurones du NVsnpr. Ainsi, la stimulation de la partie ventrale du TSNV active préférentiellement les cellules du NVsnpr ventral alors que la stimulation dorsale active les sections dorsales du NVsnpr. Les zones d'activation sont distinctes et se chevaucheraient très peu. Dans notre étude, nous nous sommes attelés à stimuler la partie dorsale du TSNV qui active la partie dorsale du NVsnpr dans laquelle nous retrouvons les neurones rythmiques de la mastication (Sandler et al., 1998; Tsuboi et al., 2003; Brocard et al., 2006). En concordance avec les travaux de Condamine et al., (2018a), le réseau astrocytaire activé principalement localisés dans la partie dorsale du NVsnpr dorsal montre les rôles fonctionnels distincts du NVsnpr. Sa partie dorsale étant associée aux mouvements de mâchoire (Eisenman et al., 1963; Takemura et al., 1991; Tsuboi et al., 2003) alors que sa partie ventrale participe au comportement des vibrisses (Erzurumlu and Killackey, 1983; Furuta et al., 2008). Par conséquent, une régulation aussi précise du réseau astrocytaire activé suggère que les réseaux astrocytaires suivent et définissent des frontières fonctionnelles (Condamine et al., 2018a).

5. Réponses de la PeriV aux stimuli favorisant la rythmogénèse dans le NVsnpr dorsal

Les trois types de patrons de réponses ont été observés dans les neurones et astrocytes de la PeriV à la suite des stimulations pharmacologique et sensorielle suggérant l'idée que le NVsnpr transmet l'enveloppe du mouvement masticateur aux INs en plus des MNs trigéminaux (Slaoui Hasnaoui et al., 2020). Dans la région IntV, les neurones ont uniquement répondu aux stimulations sensorielles avec un patron d'activité transitoire. Cette dernière observation confirme des données électrophysiologiques montrant que les neurones de l'IntV sont excités par la stimulation des afférences sensorielles de bas seuil (Donga et al., 1990). Dans la région SupV, environ 75% des neurones, essentiellement retrouvés dans la partie plus médiane de la SupV ont répondu aux applications de BAPTA dans le NVsnpr selon un patron de réponse qui pourrait être associé à un caractère rythmique (soutenu ou rythmique). La littérature rapporte en effet qu'une partie des neurones de la SupV ont des propriétés intrinsèques de rythmogénèse (Bourque and Kolta, 2001;

Hsiao et al., 2007; Nonaka et al., 2012). Seulement 30% des neurones affichent avec la stimulation sensorielle un patron similaire à celui observé avec le BAPTA. La PCRt voit augmenter la proportion de neurones à activité rythmique et soutenue lorsque l'on passe d'applications de BAPTA aux stimulations du TSNV. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait qu'on stimule davantage et plus efficacement les entrées excitatrices à cette région (Bourque and Kolta, 2001). Très peu de neurones de la JuxtV ont été enregistrés suggérant qu'ils pourraient ne pas être impliqués dans la circuiterie d'origine sensorielle. Au sein du NVmot, lors des applications de BAPTA, on décèle des activités neuronales pouvant s'apparenter à une activité rythmique telle qu'il était attendu (Slaoui Hasnaoui et al., 2020). Toutefois, de telles réponses sont observées plus fréquemment lors de la stimulation sensorielle. Il pourrait s'agir, comme proposé par Slaoui Hasnaoui et al., (2020), d'une convergence de multiples entrées synaptiques reçues par l'importante arborisation dendritique des MNs; des entrées synaptiques davantage induites par ce mode de stimulation.

Quant aux astrocytes, leur patron de réponses présente peu de différences entre les deux modes de stimulation (autour des 75% de réponses longues). D'une part puisque aucune étude n'a fait de liens entre le patron de réponse et l'activité électrophysiologique effective et qu'aucune donnée électrophysiologique n'a été récoltée, il nous sera difficile de proposer un mécanisme. À l'image de ce qui s'opère au sein du NVsnpr, on pourrait suggérer que les astrocytes sont impliqués dans le contrôle des concentrations ioniques extracellulaires et de ce fait participent au mécanisme que nous présenterons dans les prochaines lignes.

Les neurones du NVsnpr ont des propriétés intrinsèques de rythmogenèse qui dépendent du courant I_{NaP} (Brocard et al., 2006). Or, l'activité rythmique évoquée dans les MNs à la suite de l'activation du NVsnpr (Slaoui Hasnaoui et al., 2020) semble dépendante de l'expression d' I_{NaP} à la membrane des MNs (Hsiao et al., 1998). De plus, l'étude des caractéristiques des INs de la PeriV suggère que les courants I_{NaP} sont présents dans certaines populations d'INs (McDavid et al., 2008). Quand on expérimente le potentiel de rythmogenèse, on voit uniquement apparaître des décharges en bouffées toniques ou rapides confirmant de nouveau l'absence de propriétés intrinsèques de rythmogenèse dans les neurones de la PeriV (Bourque and Kolta, 2001); à l'exception d'une sous-population de neurones de la SupV, adjacente au NVsnpr dorsal (Bourque and Kolta, 2001; Hsiao et al., 2007). Le tout est renforcé par le fait qu'au cours des travaux de maîtrise, des décharges en

bouffées rythmiques claires ont pu être évoquées dans la SupV uniquement après avoir appliqué du BAPTA dans le NVsnpr dorsal; et ce, selon une latence de l'ordre de la minute ce qui exclurait une activation locale du neurone. Nous pourrions nous demander si le courant I_{NaP} serait également nécessaire à l'observation d'un rythme à l'extérieur du NVsnpr.

Dans les expériences réalisées, nous nous attendions à ce qu'il y ait une transmission du rythme des cellules du NVsnpr dorsal aux INs de la PeriV; avec une gamme de fréquences similaires dans le NVsnpr et la PeriV. Les applications de BAPTA n'ont pas permis de mesurer de manière concluante la fréquence des neurones (**Tableau 3**). Toutefois, on remarque qu'un rythme semble être transmis du NVsnpr vers le NVmot, la SupV et la PCRt. Quant à la stimulation sensorielle des afférences, le rythme observé dans les neurones du NVsnpr semble être similaire dans le NVmot et la SupV, mais fortement atténué dans la PCRt. À l'inverse, l'ensemble des régions enregistrées présente des astrocytes dans un intervalle de fréquence assez rapproché. Les données présentées suggèrent donc qu'en plus des MNs, le rythme du NVsnpr est relayé aux régions prémotrices constituant la PeriV. Compte tenu des limites expérimentales auxquelles nous avons été confrontés, ces fréquences mesurées ne décrivent pas ce qui pourrait être observé en condition de mastication réelle. En effet, la fréquence de décharge dans les muscles de la mâchoire chez la souris se situe, par exemple aux alentours de 5 à 7 Hz (Kobayashi et al., 2002).

L'enregistrement des latences de réponse de MNs plus courtes que celles d'INs supporte l'idée qu'il existe des projections directes de la partie dorsale du NVsnpr au NVmot chez la souris (Stanek et al., 2014). Mais d'autres populations de MNs pourraient être activées par des neurones de régions de la PeriV (telle que la SupV dans notre étude). En parallèle, nous avons été très surpris d'observer que certaines populations d'astrocytes avaient des latences plus courtes que les neurones ce qui semble assez étonnant comme nous l'avons mentionné plus tôt puisque les astrocytes répondent à la suite d'une activité neuronale (Verkhatsky et al., 1998). Ceci pourrait dénoter une activité neuronale subliminaire (i.e, non visible en imagerie calcique). Bien que les astrocytes soient en mesure de répondre dans des délais de l'ordre de la milliseconde, ces réponses rapides ont lieu dans les pieds et processus astrocytaires (Stobart et al., 2018) et les contraintes méthodologiques permettaient très peu d'en mesurer l'activité.

6. Synchronisation de l'activité des neurones et astrocytes du GPC

À l'exception de la SupV et du NVsnpr lors des expériences d'application de BAPTA, aucune autre région prémotrice n'a démontré d'activités calciques synchrones entre cellules voisines lors de nos travaux en laboratoire. Les cellules synchrones de la SupV ne sont toutefois pas localisées dans sa partie rythmogène (Bourque and Kolta, 2001; Hsiao et al., 2007; Nonaka et al., 2012). Quant au NVsnpr dorsal, nous avons observé de la synchronisation entre cellules, principalement des astrocytes (à activité soutenue), lorsque nous appliquons du BAPTA ou stimulons les afférences sensorielles trigéminales. Ce sont des résultats qui ont également été observés par Slaoui Hasnaoui et al., (2020) dans les neurones du NVsnpr dorsal. L'ensemble de ces données s'inscrit dans la logique que le NVsnpr dorsal représente le cœur du GPC masticateur (Sandler et al., 1998; Tsuboi et al., 2003; Brocard et al., 2006; Pastor-Bernier et al., 2010; Morquette et al., 2015; Slaoui Hasnaoui et al., 2020). En effet, selon le mécanisme proposé sous-tendant l'apparition de décharges en bouffées rythmiques dans les neurones du GPC masticateur, l'activation des fibres du TSNV, induisant une diminution de la $[Ca^{2+}]_e$ et une libération de glutamate (Morquette et al., 2015) active les astrocytes du NVsnpr dorsal (Morquette et al., 2015; Condamine et al., 2018a) et favorisent le couplage du réseau astrocytaire par les jonctions GAP (Dietzel et al., 1982; Kristian Enkvist and McCarthy, 1994; Müller et al., 1996; Valiunas and Weingart, 2000; De Pina-Benabou et al., 2001; De Vuyst et al., 2006, 2007; Serrano et al., 2008; Wang et al., 2012). Un territoire astrocytaire bien défini répondra par des augmentations de $[Ca^{2+}]_i$ et libèrera simultanément la S100 β (Morquette et al., 2015; Condamine et al., 2018a) contribuant à l'augmentation de l'amplitude des courants I_{NaP} dans une sous-population neuronale précise. À son tour, ce réseau synchronisé de neurones rythmiques pourra recruter des MNs (Slaoui Hasnaoui et al., 2020).. Du point de vue fonctionnel, la nécessité de synchroniser l'activité des territoires neuronaux distincts au sein du NVsnpr prend tout son sens s'ils doivent recruter différents compartiments neuromusculaires pour affiner l'exécution d'un mouvement (Widmer and Morris-Wiman, 2010). Nous pensons également qu'en plus de la SupV, les autres régions prémotrices possèdent des réseaux neuronaux ou astrocytaires synchronisant leur activité. En effet, la PeriV représente un grand réseau d'INs inhibiteurs et activateurs (Bourque and Kolta, 2001) qui projettent en direction des MNs (Nonaka et al., 2012; Slaoui Hasnaoui et al., 2020). Dans la conception de compartiments neuromusculaires, il devient bien évident que des sous-populations d'INs activent ou inhibent en blocs les sous-groupes de MNs.

7. Cinétique d'activation des neurones et astrocytes des régions prémotrices

La comparaison rapportée à la **figure 25** entre la stimulation pharmacologique du NVsnpr et électrique du TSNV nous amène à constater que la stimulation électrique semble plus efficace à générer des réponses dans les cellules du circuit trigéminal. Cette observation concorde avec une autre observation énoncée plus tôt au sujet du NVsnpr. La dispersion plus importante des neurones activés dans le NVsnpr par la stimulation du TSNV dorsal témoignerait d'une plus grande efficacité de la stimulation électrique à activer les cellules à distance.

Les applications de BAPTA nécessitent du neurone qu'il entre dans la gamme d'activation du canal I_{NaP} (entre -65 and -50 mV; Crill, 1996) pour présenter un patron d'activité rythmique. Dans le cas des neurones transitoires, ils sont tout simplement trop dépolarisés pour pouvoir activer I_{NaP} . Avec la stimulation électrique, étant entre autres en conditions de préparations submergées *in vitro*, celle-ci évoquait vraisemblablement alors plus de dépolarisations des neurones observées sous la forme plus de réponses transitoires; le canal I_{NaP} n'est pas forcément activé. Ainsi, ces réponses étaient de courte durée et de courte latence. Par ailleurs, une diminution similaire de la latence et de la durée avait été observée par Slaoui Hasnaoui et al., (2020) dans le NVmot lorsqu'ils ont changé des stimulations pharmacologiques du NVsnpr avec le BAPTA à des stimulations électriques du NVsnpr.

Il semble que ce soit la durée totale de réponse des astrocytes du NVsnpr qui diffère entre les deux stimulations administrées; les astrocytes ont une tendance à répondre plus longtemps à la stimulation électrique du TSNV; ce qui pourrait traduire une persistance de l'activation du réseau astrocytaire. Cela demeure tout de même surprenant puisque nous nous serions attendus à ce que les applications de BAPTA activent le réseau astrocytaire plus longtemps; compte tenu du fait que les variations des concentrations ioniques extracellulaires est plus important avec le BAPTA. Le réseau astrocytaire prendrait alors plus de temps à rééquilibrer les concentrations.

Dans le cas des MNs du trijumeau, il est connu dans la littérature que leurs dendrites peuvent s'étendre au-delà du NVmot, en atteignant le NVsnpr, la SupV ou encore la PCRt (Mong et al., 1988; Lingenhöhl and Friauf, 1991). On aurait donc pu s'attendre à des latences et durées d'activation très courtes avec la stimulation électrique par rapport aux applications de BAPTA. Stimuler le TSNV serait susceptible à la fois d'activer les neurones du NVsnpr mais aussi certains MNs. Un constat similaire avait également été observé par Slaoui Hasnaoui et al., (2020) qui lorsqu'ils stimulaient le NVsnpr pharmacologiquement avec le BAPTA ou électriquement,

voyaient un nombre plus important de MNs activés avec la stimulation électrique. Pour ce qui est des latences et durées d'activation des MNs, il ne semble pas y avoir de grande différence entre nos deux conditions expérimentales entre les deux stimulations. Bien évidemment, nous nous serions attendus à ce que les MNs répondent plus rapidement et brièvement; l'activation de synapses NVsnpr-NVmot ou NVsnpr-SupV/PCRt-NVmot par les afférences sensorielles est de l'ordre de la milliseconde alors qu'une diminution conséquente du $[Ca^{2+}]_e$ du NVsnpr dans nos conditions expérimentales est de l'ordre de la seconde. Une telle diminution mène à l'activation de MNs après plusieurs secondes (Slaoui Hasnaoui et al., 2020).

De même, nous nous serions attendus à ce que les INs de la SupV répondent plus rapidement à la stimulation électrique du TSNV comme les INs de la PCRt ou de la SupV puisque ces INs de la PeriV font directement synapses avec les neurones du NVsnpr (Nomura and Mizuno, 1985; Yasui et al., 1985; Shigenaga et al., 1989b; Luo et al., 1991; Yoshida et al., 1998; Kolta et al., 2000; Bourque and Kolta, 2001; Athanassiadis et al., 2005b; Dal Bo et al., 2005; Nakamura et al., 2008). Les résultats obtenus dans l'IntV et le JuxtV sont quant à eux peu concluants par le faible nombre de cellules recensées

Finalement, concernant les astrocytes du NVmot et de la PeriV, faute de données électrophysiologiques, nous ne pouvons proposer de mécanisme clair par rapport à la cinétique de leurs réponses.

8. Perspectives

L'ensemble des résultats ne donne qu'un aperçu incomplet des processus masticateurs. Stimuler les afférences sensorielles trigéminales ou le NVsnpr n'apporte que des réponses concernant l'activation du GPC masticateur par des composantes sensorielles. Or, nous l'avions évoqué plus tôt, un mouvement rythmique comme la mastication nécessite une composante corticale (ACM) qui initie et maintient le patron approprié d'activité et permettant l'ajustement du mouvement selon l'évolution de l'environnement (Feldman and Grillner, 1983). Ainsi, les travaux réalisés le cadre de cette maîtrise et ceux d'autres étudiants feront l'objet d'une prochaine publication. Cette dernière vise à définir les zones prémotrices activées par la convergence des stimulations

sensorielle et corticale. Ceci témoignerait des régions prémotrices indispensables en condition de mastication réelle.

Comme il a été réalisé chez le lapin dans le GPC masticateur (Athassiadis et al., 2005a) et dans d'autres GPCs (Barajon et al., 1992; Carr et al., 1995), nous procéderons à de l'immunohistochimie pour marquer les zones d'expression de la protéine d'activité cellulaire c-Fos. L'induction d'une mastication fictive par stimulation de l'ACM devrait produire une activité des MNs. Aussi, la mastication fictive augmente l'activité et l'expression du gène c-Fos des neurones du nPontc (Athassiadis et al., 2005a), une région qui décharge rythmiquement en phase avec les MNs du digastrique et du masséter. Cette région commissurale du tronc cérébral permet la coordination des GPCs masticateurs de part et d'autre de la ligne médiane. Elle représente notamment la première cible des PT. Le nPontc interagit avec les régions de la PeriV et le NVsnpr (Lund et al., 1998; Westberg et al., 2001; Scott et al., 2003; Athassiadis et al., 2005b; Dal Bo et al., 2005). Nous nous attendons à ce qu'il y ait de l'activité dans les neurones et astrocytes des régions JuxtV et PCRt adjacentes au nPontc, dans la SupV qui reçoit non seulement des entrées excitatrices de ces deux régions prémotrices (Bourque and Kolta, 2001), mais aussi des entrées corticales de l'ACM (Yasui et al., 1985; Hatanaka et al., 2005). Il ne serait toutefois pas surprenant d'y retrouver moins de neurones activés par la stimulation corticale par rapport à la PCRt (Murakami et al., 1989). L'IntV recevant des projections de la SupV (Mizuno, 1970; Kolta et al., 2000) devrait quant à elle aussi exprimer la protéine c-Fos dans ses cellules. L'activité du NVmot (Slaoui Hasnaoui et al., 2020) en plus du retour sensoriel des afférences primaires devraient permettre l'activation du NVsnpr (principalement dorsal) et potentiellement des réseaux astrocytaires. Les stimulations sensorielles activant la SupV et la PCRt dans nos travaux, on pourrait s'attendre à ce que ces mêmes régions répondent également aux stimulations corticales et représenter la convergence des activations d'origine sensorielle et corticale.

D'autres axes pourraient aussi compléter notre étude. Un premier volet électrophysiologique viserait à étudier *in vitro* la transmission du rythme masticateur dans les INs de la PeriV. Ces expériences pourraient renforcer l'absence présente de données électrophysiologiques dans notre étude nous amène. On chercherait à corréler activité calcique et électrique en procédant d'abord à des enregistrements de l'activité calcique en plus d'enregistrements en cellule entière. En parallèle, il serait intéressant de procéder à des enregistrements pairés de cellule entière du NVsnpr dorsal et des régions de la PeriV pour observer comment le patron de décharge des INs est affecté en temps

réel par l'activation rythmique d'un neurone du NVsnpr et des blocage pharmacologiques des courants I_{NaP} par l'application de riluzole ou de 4,9- anhydro-tétrotoxine et procéder à des stimulations du TSNV ou du NVsnpr dorsal tout en mesurant l'activité des MNs et des INs. De cette manière, nous pourrions confirmer que les résultats présentés dans ce mémoire découlent de l'activation rythmique des neurones dorsaux du NVsnpr. Un deuxième volet en deux temps pourrait concerner la modulation du rythme masticateur par les INs de la PeriV. Dans un premier temps, nous pourrions procéder sur préparation de tranche *in vitro* au blocage pharmacologique de région de la PeriV tout en procédant à des stimulations du TSNV ou du NVsnpr dorsal. On mesurerait essentiellement alors l'activité des MNs ou d'autres INs de la PeriV. Dans un deuxième temps, nous pourrions explorer un volet *in vivo* du projet visant à sélectivement inhiber ou activer des régions de la PeriV et observer les conséquences au niveau du patron masticateur; ces expériences pourraient être associés à des stimulations de l'ACM pour induire la mastication.

9. Conclusion

Les travaux réalisés au cours de cette maîtrise apportent une contribution supplémentaire aux derniers travaux (Athassiadis et al., 2005a,b; Brocard et al., 2006; Morquette et al., 2015; Slaoui Hasnaoui et al., 2020) en confirmant de novo la capacité de rythmogenèse des neurones du NVsnpr. En effet, nos données supportent la transmission de patrons communs de réponses dans les neurones et les astrocytes aux régions prémotrices par les neurones du NVsnpr dorsal. Par ailleurs, nos analyses semblent indiquer un rôle des astrocytes dans le NVsnpr dorsal tel qu'il avait été précédemment démontré (Morquette et al., 2015), mais également de leur organisation en réseaux (Condamine et al., 2018a) qui semble favoriser la genèse et potentiellement la transmission d'un rythme au NVmot et à la PeriV.

BIBLIOGRAPHIE

- Allen NJ, Eroglu C: Cell biology of astrocyte-synapse interactions. *Neuron* 2017; 96: 697–708.
- Angelopoulou E, Paudel YN, Piperi C: Emerging role of S100B protein implication in Parkinson's disease pathogenesis. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2021; 78: 1445–1453.
- Aoki H, Kimoto K, Hori N, Toyoda M: Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. *Gerontology* 2005; 51: 369–374.
- Appenteng K, Conyers L, Moore JA: The monosynaptic excitatory connections of single trigeminal interneurons to the V motor nucleus of the rat. *J Physiol* 1989; 417: 91–104.
- Appenteng K, Lund JP, Séguin JJ: Intraoral mechanoreceptor activity during jaw movement in the anesthetized rabbit. *J Neurophysiol* 1982; 48: 27–37.
- Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG: Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci* 1999; 22: 208–215.
- Arias A, Manubens-Gil L, Dierssen M: Fluorescent transgenic mouse models for whole-brain imaging in health and disease. *Front Mol Neurosci* 2022; 15: 958222.
- Arsenault D, Zhang Z: Developmental remodelling of the lemniscal synapse in the ventral basal thalamus of the mouse. *J Physiol* 2006; 573: 121–132.
- Athanassiadis T, Olsson KA, Kolta A, Westberg K-G: Identification of c-Fos immunoreactive brainstem neurons activated during fictive mastication in the rabbit. *Exp Brain Res* 2005a; 165: 478–489.
- Athanassiadis T, Westberg K-G, Olsson KA, Kolta A: Physiological characterization, localization and synaptic inputs of bursting and nonbursting neurons in the trigeminal principal sensory nucleus of the rat. *Eur J Neurosci* 2005b; 22: 3099–3110.
- Auld DS, Robitaille R: Glial cells and neurotransmission: an inclusive view of synaptic function. *Neuron* 2003; 40: 389–400.
- Bae YC, Ihn HJ, Park MJ et al.: Identification of signal substances in synapses made between primary afferents and their associated axon terminals in the rat trigeminal sensory nuclei. *J Comp Neurol* 2000; 418: 299–309.
- Barajon I, Gossard JP, Hultborn H: Induction of fos expression by activity in the spinal rhythm generator for scratching. *Brain Res* 1992; 588: 168–172.
- Basit H, Tariq MA, Siccardi MA: *Anatomy, Head and Neck, Mastication Muscles*. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing 2023.

Bazargani N, Attwell D: Astrocyte calcium signaling: the third wave. *Nat Neurosci* 2016; 19: 182–189.

Bazett HC, Penfield WG: A study of the Sherrington decerebrate animal in the chronic as well as the acute condition. *Brain* 1922; 45: 185–265.

Beltran-Parrazal L, Fernandez-Ruiz J, Toledo R, Manzo J, Morgado-Valle C: Inhibition of endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase in preBötzinger complex of neonatal rat does not affect respiratory rhythm generation. *Neuroscience* 2012; 224: 116–124.

Ben-Ari Y: Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 728–739.

Ben-Mabrouk F, Amos LB, Tryba AK: Metabotropic glutamate receptors (mGluR5) activate TRPC channels to improve the regularity of the respiratory rhythm generated by the pre-Bötzinger complex in mice. *Eur J Neurosci* 2012; 35: 1725.

Benveniste EN: Role of macrophages/microglia in multiple sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis. *J Mol Med Berl Ger* 1997; 75: 165–173.

Bourque MJ, Kolta A: Properties and interconnections of trigeminal interneurons of the lateral pontine reticular formation in the rat. *J Neurophysiol* 2001; 86: 2583–2596.

Boyd IA: The histological structure of the receptors in the knee-joint of the cat correlated with their physiological response. *J Physiol* 1954; 124: 476–488.

Bracci E, Beato M, Nistri A: Extracellular K⁺ Induces Locomotor-Like Patterns in the Rat Spinal Cord In Vitro: Comparison With NMDA or 5-HT Induced Activity. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2643–2652.

Bremer F: Physiologie nerveuse de la mastication chez le chat et lapin. Reflexes de la mastication. Reponses masticatrices corticales et centre cortical du gout. *Arch Int Physiol* 1923; 21: 308–352.

Broadhead MJ, Miles GB: Bi-Directional Communication Between Neurons and Astrocytes Modulates Spinal Motor Circuits. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 30.

Brocard F, Shevtsova NA, Bouhadfane M et al.: Activity-Dependent Changes in Extracellular Ca²⁺ and K⁺ Reveal Pacemakers in the Spinal Locomotor-Related Network. *Neuron* 2013; 77: 1047–1054.

Brocard F, Verdier D, Arsenault I, Lund JP, Kolta A: Emergence of intrinsic bursting in trigeminal sensory neurons parallels the acquisition of mastication in weanling rats. *J Neurophysiol* 2006; 96: 2410–2424.

Brooks CM: Placing arid hopping reactions in relation to the electrically excitable" motor" areas of the cerebral cortex of the rabbit. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1940; 67: 41–60.

Brown TG: On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. *J Physiol* 1914; 48: 18–46.

Brown TG: The phenomenon of" narcosis progression" in mammals. *Proc R Soc Lond Ser B Contain Pap Biol Character* 1913; 86: 140–164.

Bushong EA, Martone ME, Jones YZ, Ellisman MH: Protoplasmic Astrocytes in CA1 Stratum Radiatum Occupy Separate Anatomical Domains. *J Neurosci* 2002; 22: 183–192.

Cahoy JD, Emery B, Kaushal A et al.: A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci* 2008; 28: 264–278.

Cao G, Ko C-P: Schwann Cell-Derived Factors Modulate Synaptic Activities at Developing Neuromuscular Synapses. *J Neurosci* 2007; 27: 6712–6722.

Capra NF, Dessem D: Central connections of trigeminal primary afferent neurons: topographical and functional considerations. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol* 1992; 4: 1–52.

Carpenter MB: The dorsal trigeminal tract in the rhesus monkey. *J Anat* 1957; 91: 82–90.

Carr PA, Huang A, Noga BR, Jordan LM: Cytochemical characteristics of cat spinal neurons activated during fictive locomotion. *Brain Res Bull* 1995; 37: 213–218.

Chai H, Diaz-Castro B, Shigetomi E et al.: Neural circuit-specialized astrocytes: transcriptomic, proteomic, morphological, and functional evidence. *Neuron* 2017; 95: 531–549.

Chandler SH, Goldberg LJ: Intracellular analysis of synaptic mechanisms controlling spontaneous and cortically induced rhythmical jaw movements in the guinea pig. *J Neurophysiol* 1982; 48: 126–138.

Chandler SH, Tal M: The effects of brain stem transections on the neuronal networks responsible for rhythmical jaw muscle activity in the guinea pig. *J Neurosci* 1986; 6: 1831–1842.

Chandler SH, Turman J, Salem L, Goldberg LJ: The effects of nanoliter ejections of lidocaine into the pontomedullary reticular formation on cortically induced rhythmical jaw movements in the guinea pig. *Brain Res* 1990; 526: 54–64.

Chang Z, Haque T, Iida C et al.: Distribution of premotoneurons for jaw-closing and jaw-opening motor nucleus receiving contacts from axon terminals of primary somatosensory cortical neurons in rats. *Brain Res* 2009; 1275: 43–53.

Chen L, Chu C, Zhang Y-H et al.: Analysis of Gene Expression Profiles in the Human Brain Stem, Cerebellum and Cerebral Cortex. *PLoS ONE* 2016; 11: e0159395.

Chen T-W, Wardill TJ, Sun Y et al.: Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature* 2013; 499: 295–300.

Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CCA et al.: Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 2005; 120: 421–433.

Chuhuaicura P, Dias FJ, Arias A, Lezcano MF, Fuentes R: Mastication as a protective factor of the cognitive decline in adults: A qualitative systematic review. *Int Dent J* 2019; 69: 334–340.

Ciccarelli R, Di Iorio P, Bruno V et al.: Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S-100 β protein from cultured astrocytes. *Glia* 1999; 27: 275–281.

Colley JR, Creamer B: Sucking and swallowing in infants. *Br Med J* 1958; 2: 422–423.

Condamine S, Lavoie R, Verdier D, Kolta A: Functional rhythmogenic domains defined by astrocytic networks in the trigeminal main sensory nucleus. *Glia* 2018a; 66: 311–326.

Condamine S, Verdier D, Kolta A: Analyzing the Size, Shape, and Directionality of Networks of Coupled Astrocytes. *J Vis Exp JoVE* 2018b: 58116.

Craven J: Anatomy of the cranial nerves. *Anaesth Intensive Care Med* 2014; 15: 149–154.

Crill WE: Persistent Sodium Current in Mammalian Central Neurons. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 349–362.

Cruccu G, Berardelli A, Inghilleri M, Manfredi M: Functional organization of the trigeminal motor system in man. A neurophysiological study. *Brain J Neurol* 1989; 112 (Pt 5): 1333–1350.

Cuevas ME, Carrasco MA, Fuentes Y et al.: The presence of glia stimulates the appearance of glycinergic synaptic transmission in spinal cord neurons. *Mol Cell Neurosci* 2005; 28: 770–778.

Dal Bo G, Lund JP, Verdier D, Kolta A: Inputs to nucleus pontis caudalis from adjacent trigeminal areas. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1987–1996.

Darian-Smith I, Mayday G: Somatotopic organization within the brain-stem trigeminal complex of the cat. *Exp Neurol* 1960; 2: 290–309.

De Pina-Benabou MH, Srinivas M, Spray DC, Scemes E: Calmodulin kinase pathway mediates the K⁺-induced increase in Gap junctional communication between mouse spinal cord astrocytes. *J Neurosci* 2001; 21: 6635–6643.

De Vuyst E, Decrock E, Cabooter L et al.: Intracellular calcium changes trigger connexin 32 hemichannel opening. *EMBO J* 2006; 25: 34–44.

De Vuyst E, Decrock E, De Bock M et al.: Connexin hemichannels and gap junction channels are differentially influenced by lipopolysaccharide and basic fibroblast growth factor. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 34–46.

Del Bigio MR: The ependyma: a protective barrier between brain and cerebrospinal fluid. *Glia* 1995; 14: 1–13.

Del Negro CA, Hayes JA, Pace RW: Pre-Bötzinger Complex Inspiratory Neurons and Rhythm Generation. In: Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U (eds.): *Encycl. Neurosci.* Berlin, Heidelberg, Springer 2009.

Del Negro CA, Morgado-Valle C, Hayes JA et al.: Sodium and calcium current-mediated pacemaker neurons and respiratory rhythm generation. *J Neurosci* 2005; 25: 446–453.

Dellow PG, Lund JP: Evidence for central timing of rhythmical mastication. *J Physiol* 1971; 215: 1–13.

Di Castro MA, Chuquet J, Liaudet N et al.: Local Ca²⁺ detection and modulation of synaptic release by astrocytes. *Nat Neurosci* 2011; 14: 1276–1284.

Di Francesco G, Nardone A, Schieppati M: Inhibition of jaw-closing muscle activity by tactile air-jet stimulation of peri- and intra-oral sites in man. *Arch Oral Biol* 1986; 31: 273–278.

Dietzel I, Heinemann U, Hofmeier G, Lux H: Stimulus-induced changes in extracellular Na⁺ and Cl⁻ concentration in relation to changes in the size of the extracellular space. *Exp Brain Res* 1982; 46: 73–84.

Djukic B, Casper KB, Philpot BD, Chin L-S, McCarthy KD: Conditional knock-out of Kir4.1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2007; 27: 11354–11365.

Donga R, Dubuc R, Kolta A, Lund JP: Evidence that the masticatory muscles receive a direct innervation from cell group k in the rabbit. *Neuroscience* 1992; 49: 951–961.

Donga R, Lund JP: Discharge patterns of trigeminal commissural last-order interneurons during fictive mastication in the rabbit. *J Neurophysiol* 1991; 66: 1564–1578.

Donga R, Lund JP, Veilleux D: An electrophysiological study of trigeminal commissural interneurons in the anaesthetized rabbit. *Brain Res* 1990; 515: 351–354.

Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H: *Gray's Anatomy for Students*. Churchill Livingstone/Elsevier 2010.

Dubner R, Bennett GJ: Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annu Rev Neurosci* 1983; 6: 381–418.

Dubner R, Sessle BJ, Storey AT, Dubner R, Sessle BJ, Storey AT: Jaw, facial, and tongue reflexes. *Neural Basis Oral Facial Funct* 1978: 246–310.

van Duijn CM, Hofman A: Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ* 1991; 302: 1491–1494.

Edgerton V, Grillner S, Sjöström A et al.: *Neural control of locomotion* 1976.

Eisenman J, Landgren S, Novin D: Functional organization in the main sensory trigeminal nucleus and in the rostral subdivision of the nucleus of the spinal trigeminal tract in the cat. *Acta Physiol Scand Suppl* 1963: 1–44.

Elmariah SB, Oh EJ, Hughes EG, Balice-Gordon RJ: Astrocytes regulate inhibitory synapse formation via Trk-mediated modulation of postsynaptic GABAA receptors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2005; 25: 3638–3650.

English AW, Carrasco DI, Widmer CG: Torques produced by different compartments of the rabbit masseter muscle. *J Appl Biomech* 1999; 15: 348–360.

Enomoto S, Schwartz G, Lund JP: The effects of cortical ablation on mastication in the rabbit. *Neurosci Lett* 1987; 82: 162–166.

Erzurumlu RS, Killackey HP: Development of order in the rat trigeminal system. *J Comp Neurol* 1983; 213: 365–380.

Feldman JL, Grillner S: Control of vertebrate respiration and locomotion: a brief account. *The Physiologist* 1983; 26: 310–316.

Felten DL, O'Banion MK, Maida ME: *Netter's Atlas of Neuroscience*. Elsevier Health Sciences 2015.

Ferrier D: *The functions of the brain*. Smith, Elder 1886.

Fillmore EP, Seifert MF: Chapter 22 - Anatomy of the Trigeminal Nerve. In: Tubbs RS, Rizk E, Shoja MM, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ (eds.): *Nerves Nerve Inj*. San Diego, Academic Press 2015.

Foo LC, Allen NJ, Bushong EA et al.: Development of a method for the purification and culture of rodent astrocytes. *Neuron* 2011; 71: 799–811.

Furuta T, Timofeeva E, Nakamura K et al.: Inhibitory gating of vibrissal inputs in the brainstem. *J Neurosci* 2008; 28: 1789–1797.

Gad J: Ueber Beziehungen des Grosshirns zum Fressakt beim Kaninchen. *Arch Anat PhysiolPhysiol Abt* 1891: 541–542.

Gamage R, Zaborszky L, Münch G, Gyengesi E: Evaluation of eGFP expression in the ChAT-eGFP transgenic mouse brain. *BMC Neurosci* 2023; 24: 4.

García-Marín V, García-López P, Freire M: Cajal’s contributions to glia research. *Trends Neurosci* 2007; 30: 479–487.

Garcia-Segura LM, McCarthy MM: Minireview: role of glia in neuroendocrine function. *Endocrinology* 2004; 145: 1082–1086.

Ge S-N, Li Z-H, Tang J et al.: Differential expression of VGLUT1 or VGLUT2 in the trigeminothalamic or trigeminocerebellar projection neurons in the rat. *Brain Struct Funct* 2014; 219: 211–229.

Ghandili M, Munakomi S: *Neuroanatomy, Putamen*. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing 2023.

Giaume C, Leybaert L, Naus CC, Sáez JC: Connexin and pannexin hemichannels in brain glial cells: properties, pharmacology, and roles. *Front Pharmacol* 2013; 4: 88.

Goodwin GM, Hoffman D, Luschei ES: The strength of the reflex response to sinusoidal stretch of monkey jaw closing muscles during voluntary contraction. *J Physiol* 1978; 279: 81–111.

Gordon GRJ, Baimoukhametova DV, Hewitt SA, Rajapaksha WRAKJS, Fisher TE, Bains JS: Norepinephrine triggers release of glial ATP to increase postsynaptic efficacy. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1078–1086.

Gordon JW, Chesa PG, Nishimura H et al.: Regulation of Thy-1 gene expression in transgenic mice. *Cell* 1987; 50: 445–452.

Gorniak GC, Gans C: Quantitative assay of electromyograms during mastication in domestic cats (*Felis catus*). *J Morphol* 1980; 163: 253–281.

Gottlieb S, Taylor A, Bosley MA: The distribution of afferent neurones in the mesencephalic nucleus of the fifth nerve in the cat. *J Comp Neurol* 1984; 228: 273–283.

Gourine AV, Kasymov V, Marina N et al.: Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science* 2010; 329: 571–575.

Grass D, Pawlowski PG, Hirrlinger J et al.: Diversity of functional astroglial properties in the respiratory network. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2004; 24: 1358–1365.

Greet DG, de Vree F: Movements of the mandibles and tongue during mastication and swallowing in *Pteropus giganteus* (megachiroptera): a cineradiographical study. *J Morphol* 1984; 179: 95–114.

Grillner S: Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. *Compr Physiol* 2011: 1179–1236.

Grillner S: *Handbook of Physiology*. No Title 1981: 1179.

Grillner S: Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. *Physiol Rev* 1975; 55: 247–304.

Hara-Kuge S, Nishihara T, Matsuda T et al.: An improved inverse-type Ca²⁺ indicator can detect putative neuronal inhibition in *Caenorhabditis elegans* by increasing signal intensity upon Ca²⁺ decrease. *PloS One* 2018; 13: e0194707.

Harris-Warrick RM: General principles of rhythmogenesis in central pattern generator networks. *Prog Brain Res* 2010; 187: 213–222.

Hashimoto N, Katayama T, Ishiwata Y, Nakamura Y: Induction of rhythmic jaw movements by stimulation of the mesencephalic reticular formation in the guinea pig. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1989; 9: 2887–2901.

Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Inoue T, Takada M: Input-output organization of jaw movement-related areas in monkey frontal cortex. *J Comp Neurol* 2005; 492: 401–425.

Herring SW: Masticatory muscles and the skull: a comparative perspective. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 296–299.

Herring SW: The Ontogeny of Mammalian Mastication. *Am Zool* 1985; 25: 339–349.

Hiemae K: Masticatory movements in primitive mammals. *Mastication* 1976: 105–118.

Hiemae K, Heath MR, Heath G et al.: Natural bites, food consistency and feeding behaviour in man. *Arch Oral Biol* 1996; 41: 175–189.

Hiemae KM: Mammalian mastication: a review of the activity of the jaw muscles and the movements they produce in chewing. *Dev Funct Evol Teeth* 1978: 359–398.

Hiemae KM, Crompton AW: *Mastication, food transport, and swallowing*. *Funct. Vertebr. Morphol.* Harvard University Press 2013.

Hirase H, Qian L, Barthó P, Buzsáki G: Calcium dynamics of cortical astrocytic networks in vivo. *PLoS Biol* 2004; 2: e96.

Hockfield S, Gobel S: An anatomical demonstration of projections to the medullary dorsal horn (trigeminal nucleus caudalis) from rostral trigeminal nuclei and the contralateral caudal medulla. *Brain Res* 1982; 252: 203–211.

Hsiao CF, Del Negro CA, Trueblood PR, Chandler SH: Ionic basis for serotonin-induced bistable membrane properties in guinea pig trigeminal motoneurons. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2847–2856.

Hsiao C-F, Gougar K, Asai J, Chandler SH: Intrinsic membrane properties and morphological characteristics of interneurons in the rat supratrigeminal region. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3673–3686.

Hughes EG, Elmariah SB, Balice-Gordon RJ: Astrocyte secreted proteins selectively increase hippocampal GABAergic axon length, branching, and synaptogenesis. *Mol Cell Neurosci* 2010; 43: 136–145.

Inoue T, Masuda Y, Nagashima T, Yoshikawa K, Morimoto T: Properties of rhythmically active reticular neurons around the trigeminal motor nucleus during fictive mastication in the rat. *Neurosci Res* 1992; 14: 275–294.

Iriki A, Nozaki S, Nakamura Y: Feeding behavior in mammals: corticobulbar projection is reorganized during conversion from sucking to chewing. *Brain Res Dev Brain Res* 1988; 44: 189–196.

Ishihama K, Kogo M, Koizumi H et al.: Oral-motor patterns of rhythmic trigeminal activity generated in fetal rat brainstem in vitro. *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 145: 163–166.

Ishihama K, Turman JE: NR3 protein expression in trigeminal neurons during postnatal development. *Brain Res* 2006; 1095: 12–16.

Jacquin MF, Chiaia NL, Haring JH, Rhoades RW: Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex. *Somatosens Mot Res* 1990; 7: 399–420.

Jacquin MF, Rhoades RW, Enfiejian HL, Egger MD: Organization and morphology of masticatory neurons in the rat: a retrograde HRP study. *J Comp Neurol* 1983; 218: 239–256.

Jean A: Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001; 81: 929–969.

John Lin C-C, Yu K, Hatcher A et al.: Identification of diverse astrocyte populations and their malignant analogs. *Nat Neurosci* 2017; 20: 396–405.

Jones EV, Bernardinelli Y, Tse YC, Chierzi S, Wong TP, Murai KK: Astrocytes control glutamate receptor levels at developing synapses through SPARC-beta-integrin interactions. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2011; 31: 4154–4165.

Jordan LM: Comment: gating effects and constraints on the central pattern generators for rhythmic movements. *Can J Physiol Pharmacol* 1981; 59: 727–732.

Kadala A, Verdier D, Morquette P, Kolta A: Ion Homeostasis in Rhythmogenesis: The Interplay Between Neurons and Astroglia. *Physiol Bethesda Md* 2015; 30: 371–388.

Kafitz KW, Meier SD, Stephan J, Rose CR: Developmental profile and properties of sulforhodamine 101—Labeled glial cells in acute brain slices of rat hippocampus. *J Neurosci Methods* 2008; 169: 84–92.

Kallen FC, Gans C: Mastication in the little brown bat, *Myotis lucifugus*. *J Morphol* 1972; 136: 385–420.

Kato T, Usami T, Noda Y, Hasegawa M, Ueda M, Nabeshima T: The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behav Brain Res* 1997; 83: 239–242.

Kawamoto EM, Vivar C, Camandola S: Physiology and pathology of calcium signaling in the brain. *Front Pharmacol* 2012; 3: 61.

Kawamura U, Majima T: Temporomandibular-Joint's Sensory Mechanisms Controlling Activities of the Jaw Muscles. *J Dent Res* 1964; 43: 150.

Kawamura Y, Tsukamoto S: Neural descending pathways from the cortical jaw motor area and amygdaloid nucleus to jaw muscles. *Jpn J Physiol* 1960a; 10: 489–498.

Kawamura Y, Tsukamoto S: Analysis of jaw movements from the cortical jaw motor area and amygdala. *Jpn J Physiol* 1960b; 10: 471–488.

Keller JT, Saunders MC, Ongkiko CM et al.: Identification of motoneurons innervating the tensor tympani and tensor veli palatini muscles in the cat. *Brain Res* 1983; 270: 209–215.

Kettenmann H, Verkhratsky A: Neuroglia: the 150 years after. *Trends Neurosci* 2008; 31: 653–659.

Kidokoro Y, Kubota K, Shuto S, Sumino R: Reflex organization of cat masticatory muscles. *J Neurophysiol* 1968; 31: 695–708.

Kobayashi M, Masuda Y, Kishino M, Ishida T, Maeda N, Morimoto T: Characteristics of Mastication in the Anodontic Mouse. *J Dent Res* 2002; 81: 594–597.

Koizumi H, Smith JC: Persistent Na⁺ and K⁺-dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex in vitro. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008; 28: 1773–1785.

Kokai S, Yabushita T, Zeredo JL, Toda K, Soma K: Functional changes of the temporomandibular joint mechanoreceptors induced by a lateral mandibular shift in rats. *Angle Orthod* 2007; 77: 436–441.

Kolta A: In vitro investigation of synaptic relations between interneurons surrounding the trigeminal motor nucleus and masseteric motoneurons. *J Neurophysiol* 1997; 78: 1720–1725.

Kolta A, Brocard F, Verdier D, Lund JP: A review of burst generation by trigeminal main sensory neurons. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 325–328.

Kolta A, Morquette P, Lavoie R, Arsenault I, Verdier D: Modulation of rhythmogenic properties of trigeminal neurons contributing to the masticatory CPG. *Prog Brain Res* 2010; 187: 137–148.

Kolta A, Westberg KG, Lund JP: Identification of brainstem interneurons projecting to the trigeminal motor nucleus and adjacent structures in the rabbit. *J Chem Neuroanat* 2000; 19: 175–195.

Kondo K, Niino M, Shido K: A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dement Basel Switz* 1994; 5: 314–326.

Krey RA, Goodreau AM, Arnold TB, Del Negro CA: Outward currents contributing to inspiratory burst termination in preBötzinger complex neurons of neonatal mice studied in vitro. *Front Neural Circuits* 2010; 4: 124.

Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM: Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 1994; 71: 2074–2086.

Kristian Enkvist M, McCarthy KD: Astroglial gap junction communication is increased by treatment with either glutamate or high K⁺ concentration. *J Neurochem* 1994; 62: 489–495.

Kucukdereli H, Allen NJ, Lee AT et al.: Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: E440-449.

Kuffler SW: Neuroglial cells: physiological properties and a potassium mediated effect of neuronal activity on the glial membrane potential. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1967; 168: 1–21.

Landgren S, Olsson A: The effect of electrical stimulation in the defence attack area of the hypothalamus on the monosynaptic jaw closing and the disynaptic jaw opening reflexes in the cat. *Pain Trigeminal Reg* Anderson DJ Matthews B Ed N-Holl Biomed Press Elsevier 1977: 385–394.

Landgren S, Olsson KA, Westberg KG: Bulbar neurones with axonal projections to the trigeminal motor nucleus in the cat. *Exp Brain Res* 1986; 65: 98–111.

Langenbach GE, Brugman P, Weijs WA: Prewaning feeding mechanisms in the rabbit. *J Dev Physiol* 1992; 18: 253–261.

Langenbach GE, Weijs WA, Brugman P, van Eijden TM: A longitudinal electromyographic study of the postnatal maturation of mastication in the rabbit. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 811–820.

Lazarov NE: Comparative analysis of the chemical neuroanatomy of the mammalian trigeminal ganglion and mesencephalic trigeminal nucleus. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 19–59.

Li J-L, Wu S-X, Tomioka R et al.: Efferent and afferent connections of GABAergic neurons in the supratrigeminal and the intertrigeminal regions. An immunohistochemical tract-tracing study in the GAD67-GFP knock-in mouse. *Neurosci Res* 2005; 51: 81–91.

Li P, Geng X, Jiang H, Caccavano A, Vicini S, Wu J-Y: Measuring Sharp Waves and Oscillatory Population Activity With the Genetically Encoded Calcium Indicator GCaMP6f. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 274.

Li YQ, Takada M, Mizuno N: Identification of premotor interneurons which project bilaterally to the trigeminal motor, facial or hypoglossal nuclei: a fluorescent retrograde double-labeling study in the rat. *Brain Res* 1993; 611: 160–164.

Li Z, Hatton GI: Oscillatory bursting of phasically firing rat supraoptic neurones in low-Ca²⁺ medium: Na⁺ influx, cytosolic Ca²⁺ and gap junctions. *J Physiol* 1996; 496 (Pt 2): 379–394.

Limwongse V, DeSantis M: Cell body locations and axonal pathways of neurons innervating muscles of mastication in the rat. *Am J Anat* 1977; 149: 477–488.

Linden RW: Properties of intraoral mechanoreceptors represented in the mesencephalic nucleus of the fifth nerve in the cat. *J Physiol* 1978; 279: 395–408.

Lingenhöhl K, Friauf E: Sensory neurons and motoneurons of the jaw-closing reflex pathway in rats: a combined morphological and physiological study using the intracellular horseradish peroxidase technique. *Exp Brain Res* 1991; 83: 385–396.

Lund J, Dellow P: Rhythmical masticatory activity of hypoglossal motoneurons responding to an oral stimulus. *Exp Neurol* 1973; 40: 243–246.

Lund JP: Mastication and its control by the brain stem. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol* 1991; 2: 33–64.

Lund JP, Drew T, Rossignol S: A study of jaw reflexes of the awake cat during mastication and locomotion. *Brain Behav Evol* 1984a; 25: 146–156.

Lund JP, Kolta A, Westberg KG, Scott G: Brainstem mechanisms underlying feeding behaviors. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 718–724.

Lund JP, Lamarre Y: Activity of neurons in the lower precentral cortex during voluntary and rhythmical jaw movements in the monkey. *Exp Brain Res* 1974; 19: 282–299.

Lund JP, Olsson KA: The importance of reflexes and their control during jaw movement. *Trends Neurosci* 1983; 6: 458–463.

Lund JP, Rossignol S, Murakami T: Interactions between the jaw-opening reflex and mastication. *Can J Physiol Pharmacol* 1981; 59: 683–690.

Lund JP, Sasamoto K, Murakami T, Olsson KA: Analysis of rhythmical jaw movements produced by electrical stimulation of motor-sensory cortex of rabbits. *J Neurophysiol* 1984b; 52: 1014–1029.

Luo P, Dessem D: Morphological evidence for recurrent jaw-muscle spindle afferent feedback within the mesencephalic trigeminal nucleus. *Brain Res* 1996; 710: 260–264.

Luo P, Wong R, Dessem D: Ultrastructural basis for synaptic transmission between jaw muscle spindle afferents and trigeminothalamic neurons in the rostral trigeminal sensory nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 1995a; 363: 109–128.

Luo P, Wong R, Dessem D: Projection of jaw-muscle spindle afferents to the caudal brainstem in rats demonstrated using intracellular biotinamide. *J Comp Neurol* 1995b; 358: 63–78.

Luo PF, Wang BR, Peng ZZ, Li JS: Morphological characteristics and terminating patterns of masseteric neurons of the mesencephalic trigeminal nucleus in the rat: an intracellular horseradish peroxidase labeling study. *J Comp Neurol* 1991; 303: 286–299.

Lynch R: A qualitative investigation of the topographical representation of masticatory muscles within the motor trigeminal nucleus of the rat: a horseradish peroxidase study. *Brain Res* 1985; 327: 354–358.

Magistretti PJ, Allaman I: Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 235–249.

Magistretti PJ, Pellerin L: Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging: evidence for a prominent role of astrocytes. *Cereb Cortex* 1996; 6: 50–61.

Magoun H, Ranson S, Fisher C: Corticofugal pathways for mastication, lapping and other motor functions in the cat. *Arch Neurol Psychiatry* 1933; 30: 292–308.

Martin J: Cranial nerves and the trigeminal and viscerosensory systems. *Neuroanatomy: text and atlas* 2003.

McCrea DA, Rybak IA: Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev* 2008; 57: 134–146.

McDavid S, Verdier D, Lund JP, Kolta A: Electrical properties of interneurons found within the trigeminal motor nucleus. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 1136–1145.

McGrath PA, Sharav Y, Dubner R, Gracely RH: Masseter inhibitory periods and sensations evoked by electrical tooth pulp stimulation. *Pain* 1981; 10: 1–17.

Meessen H, Olszewski J: *Cytoarchitektonischer atlas des rautenhirns des kaninchens. Cytoarchitektonischer Atlas Rautenhirns Kaninchens* Cytoarchitectonic Atlas Rhombencephalon Rabbit. Karger Publishers 1949.

Messlinger K, Russo AF: Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. *Cephalalgia Int J Headache* 2019; 39: 1661–1674.

Miller FR: The cortical paths for mastication and deglutition. *J Physiol* 1920; 53: 473–478.

Mistry S, Hamdy S: Neural control of feeding and swallowing. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19: 709–728, vii–viii.

Mitome M, Hasegawa T, Shirakawa T: Mastication influences the survival of newly generated cells in mouse dentate gyrus. *Neuroreport* 2005; 16: 249–252.

Miura H, Yamasaki K, Kariyasu M, Miura K, Sumi Y: Relationship between cognitive function and mastication in elderly females. *J Oral Rehabil* 2003; 30: 808–811.

Mizuno N: Projection fibers from the main sensory trigeminal nucleus and the supratrigeminal region. *J Comp Neurol* 1970; 139: 457–471.

Mizuno N, Konishi A, Sato M: Localization of masticatory motoneurons in the cat and rat by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1975; 164: 105–115.

Mizuno N, Yasui Y, Nomura S et al.: A light and electron microscopic study of premotor neurons for the trigeminal motor nucleus. *J Comp Neurol* 1983; 215: 290–298.

Mong F, Chen Y, Lu C: Dendritic ramifications of trigeminal motor neurons innervating jaw-closing muscles of rats. *J Neurol Sci* 1988; 86: 251–264.

Moore J, Appenteng K: The membrane properties and firing characteristics of rat jaw-elevator motoneurons. *J Physiol* 1990; 423: 137–153.

Morel L, Chiang MSR, Higashimori H et al.: Molecular and Functional Properties of Regional Astrocytes in the Adult Brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2017; 37: 8706–8717.

Morimoto T, Inoue T, Masuda Y, Nagashima T: Sensory components facilitating jaw-closing muscle activities in the rabbit. *Exp Brain Res* 1989; 76: 424–440.

Moriyama Y: Rhythmical jaw movements and lateral ponto-medullary reticular neurons in rats. *Comp Biochem Physiol A* 1987; 86: 7–14.

Morquette P, Lavoie R, Fhima M-D, Lamoureux X, Verdier D, Kolta A: Generation of the masticatory central pattern and its modulation by sensory feedback. *Prog Neurobiol* 2012; 96: 340–355.

Morquette P, Verdier D, Kadala A et al.: An astrocyte-dependent mechanism for neuronal rhythmogenesis. *Nat Neurosci* 2015; 18: 844–854.

Mothet J-P, Parent AT, Wolosker H et al.: D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 4926–4931.

Mothet J-P, Pollegioni L, Ouanounou G, Martineau M, Fossier P, Baux G: Glutamate receptor activation triggers a calcium-dependent and SNARE protein-dependent release of the gliotransmitter D-serine. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 5606–5611.

Müller T, Möller T, Neuhaus J, Kettenmann H: Electrical coupling among Bergmann glial cells and its modulation by glutamate receptor activation. *Glia* 1996; 17: 274–284.

Muñoz-Ortiz J, Muñoz-Ortiz E, López-Meraz ML, Beltran-Parrazal L, Morgado-Valle C: Pre-Bötzinger complex: Generation and modulation of respiratory rhythm. *Neurologia* 2019; 34: 461–468.

Murakami T, Miyata H, Ishizuka K, Suzuki Y: [Responses of premotor neurons for the trigeminal motor nucleus to stimulation of the cortical masticatory area and natural stimulation of the oral-facial area]. *Shigaku Odontol J Nihon Dent Coll* 1989; 77: 898–903.

Murphy-Royal C, Dupuis J, Groc L, Oliet SHR: Astroglial glutamate transporters in the brain: Regulating neurotransmitter homeostasis and synaptic transmission. *J Neurosci Res* 2017; 95: 2140–2151.

Murray GM: Chapter 5 - Jaw Movement and Its Control. In: Klineberg I, Eckert SE (eds.): *Funct. Occlusion Restor. Dent. Prosthodont.* Mosby 2016.

Nagy JI, Dudek FE, Rash JE: Update on connexins and gap junctions in neurons and glia in the mammalian nervous system. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 47: 191–215.

Nakamura S, Inoue T, Nakajima K et al.: Synaptic transmission from the supratrigeminal region to jaw-closing and jaw-opening motoneurons in developing rats. *J Neurophysiol* 2008; 100: 1885–1896.

Nakamura Y, Katakura N: Generation of masticatory rhythm in the brainstem. *Neurosci Res* 1995; 23: 1–19.

Nakamura Y, Kubo Y: Masticatory rhythm in intracellular potential of trigeminal motoneurons induced by stimulation of orbital cortex and amygdala in cats. *Brain Res* 1978; 148: 504–509.

National Academies of Sciences E, Division H and M, Services B on HC et al.: Masticatory System: Anatomy and Function. *Temporomandibular Disord. Priorities Res. Care. National Academies Press (US)* 2020.

Newman EA: Glial cell inhibition of neurons by release of ATP. *J Neurosci* 2003; 23: 1659–1666.

Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Kerr JN, Helmchen F: Sulforhodamine 101 as a specific marker of astroglia in the neocortex in vivo. *Nat Methods* 2004; 1: 31–37.

Nomura S, Mizuno N: Differential distribution of cell bodies and central axons of mesencephalic trigeminal nucleus neurons supplying the jaw-closing muscles and periodontal tissue: a transganglionic tracer study in the cat. *Brain Res* 1985; 359: 311–319.

Nonaka M, Nishimura A, Nakamura S et al.: Convergent pre-motoneuronal inputs to single trigeminal motoneurons. *J Dent Res* 2012; 91: 888–893.

Nordstrom MA: Insights into the bilateral cortical control of human masticatory muscles revealed by transcranial magnetic stimulation. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 338–342.

Nozaki S, Enomoto S, Nakamura Y: Identification and input-output properties of bulbar reticular neurons involved in the cerebral cortical control of trigeminal motoneurons in cats. *Exp Brain Res* 1983; 49: 363–372.

Nozaki S, Iriki A, Nakamura Y: Trigeminal premotor neurons in the bulbar parvocellular reticular formation participating in induction of rhythmical activity of trigeminal motoneurons by repetitive stimulation of the cerebral cortex in the guinea pig. *J Neurophysiol* 1993; 69: 595–608.

Nozaki S, Iriki A, Nakamura Y: Role of corticobulbar projection neurons in cortically induced rhythmical masticatory jaw-opening movement in the guinea pig. *J Neurophysiol* 1986a; 55: 826–845.

Nozaki S, Iriki A, Nakamura Y: Localization of central rhythm generator involved in cortically induced rhythmical masticatory jaw-opening movement in the guinea pig. *J Neurophysiol* 1986b; 55: 806–825.

Oberheim NA, Takano T, Han X et al.: Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2009; 29: 3276–3287.

Okada Y, Sasaki T, Oku Y et al.: Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *J Physiol* 2012; 590: 4933–4944.

Olsson KA, Landgren S, Westberg KG: Location of, and peripheral convergence on, the interneuron in the disynaptic path from the coronal gyrus of the cerebral cortex to the trigeminal motoneurons in the cat. *Exp Brain Res* 1986; 65: 83–97.

Olszewski J: On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol* 1950; 92: 401–413.

Ono Y, Yamamoto T, Kubo K -ya, Onozuka M: Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil* 2010; 37: 624–640.

Pace RW, Del Negro CA: AMPA and metabotropic glutamate receptors cooperatively generate inspiratory-like depolarization in mouse respiratory neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 2434–2442.

Pace RW, Mackay DD, Feldman JL, Del Negro CA: Inspiratory bursts in the preBötzinger complex depend on a calcium-activated non-specific cation current linked to glutamate receptors in neonatal mice. *J Physiol* 2007; 582: 113–125.

Paik SK, Kwak MK, Ahn DK et al.: Ultrastructure of jaw muscle spindle afferents within the rat trigeminal mesencephalic nucleus. *Neuroreport* 2005; 16: 1561–1564.

Pascual O, Casper KB, Kubera C et al.: Astrocytic Purinergic Signaling Coordinates Synaptic Networks. *Science* 2005; 310: 113–116.

Pastor-Bernier A, Arsenault I, Lund JP, Kolta A: Effect of the stimulation of sensory inputs on the firing of neurons of the trigeminal main sensory nucleus in the rat. *J Neurophysiol* 2010; 103: 915–923.

Perret C, Cabelguen JM: Main characteristics of the hindlimb locomotor cycle in the decorticate cat with special reference to bifunctional muscles. *Brain Res* 1980; 187: 333–352.

Pinganaud G, Bernat I, Buisseret P, Buisseret-Delmas C: Trigeminal projections to hypoglossal and facial motor nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1999; 415: 91–104.

Porter JT, McCarthy KD: Adenosine receptors modulate $[Ca^{2+}]_i$ in hippocampal astrocytes in situ. *J Neurochem* 1995a; 65: 1515–1523.

Porter JT, McCarthy KD: GFAP-positive hippocampal astrocytes in situ respond to glutamatergic neuroligands with increases in $[Ca^{2+}]_i$. *Glia* 1995b; 13: 101–112.

Ramachandran S, Xie L-H, John SA, Subramaniam S, Lal R: A novel role for connexin hemichannel in oxidative stress and smoking-induced cell injury. *PloS One* 2007; 2: e712.

Reddy LV, Koirala S, Sugiura Y, Herrera AA, Ko CP: Glial cells maintain synaptic structure and function and promote development of the neuromuscular junction in vivo. *Neuron* 2003; 40: 563–580.

Rethi L: Das Rindenfeld, die subcorticalen Bahnen und das Coordinationcentrum des Kauens und Schluckens. *Sitzungsb. dk Akad. d. Wissensch Mathnaturw Cl Wien* 1893; 102: 359.

Reuss S, Kühn I, Windoffer R, Riemann R: Neurochemistry of identified motoneurons of the tensor tympani muscle in rat middle ear. *Hear Res* 2009; 248: 69–79.

Rioch JMcK: The neural mechanism of mastication. *Am J Physiol-Leg Content* 1934; 108: 168–176.

Ritucci NA, Erlichman JS, Leiter JC, Putnam RW: Response of membrane potential and intracellular pH to hypercapnia in neurons and astrocytes from rat retrotrapezoid nucleus. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R851–R861.

Rivera C, Voipio J, Payne JA et al.: The K^+/Cl^- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 1999; 397: 251–255.

Rokx JT, Jüch PJ, van Willigen JD: Arrangement and connections of mesencephalic trigeminal neurons in the rat. *Acta Anat (Basel)* 1986; 127: 7–15.

Rokx JT, van Willigen JD: Arrangement of supramandibular and suprahyoid motoneurons in the rat; a fluorescent tracer study. *Acta Anat (Basel)* 1985; 122: 158–162.

Rossignol S, Lund JP, Drew T: The role of sensory inputs in regulating patterns of rhythmical movements in higher vertebrates. *Neural Control Rhythm Mov Vertebr* 1988: 201–283.

Rubin JE, Hayes JA, Mendenhall JL, Del Negro CA: Calcium-activated nonspecific cation current and synaptic depression promote network-dependent burst oscillations. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 2939–2944.

Russell DF, Wallén P: On the control of myotomal motoneurons during “fictive swimming” in the lamprey spinal cord in vitro. *Acta Physiol Scand* 1983; 117: 161–170.

Rybak IA, Shevtsova NA, St-John WM, Paton JFR, Pierrefiche O: Endogenous rhythm generation in the pre-Bötzinger complex and ionic currents: modelling and in vitro studies. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 239–257.

Saad M, Dubuc R, Widmer CG, Westberg KG, Lund JP: Anatomical organization of efferent neurons innervating various regions of the rabbit masseter muscle. *J Comp Neurol* 1997; 383: 428–438.

Sakatani S, Seto-Ohshima A, Shinohara Y et al.: Neural-activity-dependent release of S100B from astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo. *J Neurosci* 2008; 28: 10928–10936.

Sandler VM, Puil E, Schwarz DW: Intrinsic response properties of bursting neurons in the nucleus principalis trigemini of the gerbil. *Neuroscience* 1998; 83: 891–904.

Sasamoto K: Motor nuclear representation of masticatory muscles in the rat. *Jpn J Physiol* 1979; 29: 739–747.

Schwartz G, Enomoto S, Valiquette C, Lund JP: Mastication in the rabbit: a description of movement and muscle activity. *J Neurophysiol* 1989; 62: 273–287.

Scott G, Westberg KG, Vrentzos N, Kolta A, Lund JP: Effect of lidocaine and NMDA injections into the medial pontobulbar reticular formation on mastication evoked by cortical stimulation in anaesthetized rabbits. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 2156–2162.

Sekiguchi KJ, Shekhtmeyster P, Merten K et al.: Imaging large-scale cellular activity in spinal cord of freely behaving mice. *Nat Commun* 2016; 7: 11450.

Semyanov A, Henneberger C, Agarwal A: Making sense of astrocytic calcium signals — from acquisition to interpretation. *Nat Rev Neurosci* 2020; 21: 551–564.

Serrano A, Robitaille R, Lacaille J: Differential NMDA-dependent activation of glial cells in mouse hippocampus. *Glia* 2008; 56: 1648–1663.

Sessle BJ, Yao D, Nishiura H et al.: Properties and plasticity of the primate somatosensory and motor cortex related to orofacial sensorimotor function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 109–114.

Shankland WE: The trigeminal nerve. Part II: the ophthalmic division. *Cranio J Craniomandib Pract* 2001a; 19: 8–12.

Shankland WE: The trigeminal nerve. Part III: The maxillary division. *Cranio J Craniomandib Pract* 2001b; 19: 78–83.

Sherrington CS: Reflexes elicitable in the cat from pinna vibrissae and jaws. *J Physiol* 1917; 51: 404–431.

Sherrington CS: Further observations on the production of reflex stepping by combination of reflex excitation with reflex inhibition. *J Physiol* 1913; 47: 196–214.

Shigenaga Y, Doe K, Suemune S et al.: Physiological and morphological characteristics of periodontal mesencephalic trigeminal neurons in the cat--intra-axonal staining with HRP. *Brain Res* 1989a; 505: 91–110.

Shigenaga Y, Nishimura M, Suemune S, Nishimori T, Doe K, Tsuru H: Somatotopic organization of tooth pulp primary afferent neurons in the cat. *Brain Res* 1989b; 477: 66–89.

Shigenaga Y, Okamoto T, Nishimori T et al.: Oral and facial representation in the trigeminal principal and rostral spinal nuclei of the cat. *J Comp Neurol* 1986; 244: 1–18.

Shigenaga Y, Sera M, Nishimori T et al.: The central projection of masticatory afferent fibers to the trigeminal sensory nuclear complex and upper cervical spinal cord. *J Comp Neurol* 1988; 268: 489–507.

Sibille J, Pannasch U, Rouach N: Astroglial potassium clearance contributes to short-term plasticity of synaptically evoked currents at the tripartite synapse. *J Physiol* 2014; 592: 87–102.

Singh GP: Anatomy of Trigeminal Nerve. In: Rath GP (ed.): *Handb. Trigeminal Neuralgia*. Singapore, Springer 2019.

Skoglund S: Anatomical and physiological studies of knee joint innervation in the cat. *Acta Physiol Scand Suppl* 1956; 36: 1–101.

Slaoui Hasnaoui M, Arsenault I, Verdier D, Obeid S, Kolta A: Functional Connectivity Between the Trigeminal Main Sensory Nucleus and the Trigeminal Motor Nucleus. *Front Cell Neurosci* 2020; 14.

Smit AB, Syed NI, Schaap D et al.: A glia-derived acetylcholine-binding protein that modulates synaptic transmission. *Nature* 2001; 411: 261–268.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL: Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991; 254: 726–729.

Soininen H, Heinonen OP: Clinical and etiological aspects of senile dementia. *Eur Neurol* 1982; 21: 401–410.

Spangler KM, Henkel CK, Miller IJ: Localization of the motor neurons to the tensor tympani muscle. *Neurosci Lett* 1982; 32: 23–27.

Stanek E, Cheng S, Takatoh J, Han B-X, Wang F: Monosynaptic premotor circuit tracing reveals neural substrates for oro-motor coordination. *ELife* 2014; 3: e02511.

Stein PSG, Robertson GA, Keifer J, Grossman ML, Berenbeim JA, Lennard PR: Motor neuron synaptic potentials during fictive scratch reflex in turtle. *J Comp Physiol* 1982; 146: 401–409.

Stevens ER, Esguerra M, Kim PM et al.: D-serine and serine racemase are present in the vertebrate retina and contribute to the physiological activation of NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 6789–6794.

Stobart JL, Ferrari KD, Barrett MJP et al.: Cortical Circuit Activity Evokes Rapid Astrocyte Calcium Signals on a Similar Timescale to Neurons. *Neuron* 2018; 98: 726-735.e4.

Stout CE, Costantin JL, Naus CCG, Charles AC: Intercellular calcium signaling in astrocytes via ATP release through connexin hemichannels. *J Biol Chem* 2002; 277: 10482–10488.

Sumi T: Modification of cortically evoked rhythmic chewing and swallowing from midbrain and pons. *Jpn J Physiol* 1971; 21: 489–506.

Sumi T: Some properties of cortically-evoked swallowing and chewing in rabbits. *Brain Res* 1969; 15: 107–120.

Takemura M, Sugimoto T, Shigenaga Y: Difference in central projection of primary afferents innervating facial and intraoral structures in the rat. *Exp Neurol* 1991; 111: 324–331.

Tanaka K: Astroglia and Obsessive Compulsive Disorder. *Adv Neurobiol* 2021; 26: 139–149.

Tanaka S, Kogo M, Chandler SH, Matsuya T: Localization of oral-motor rhythmogenic circuits in the isolated rat brainstem preparation. *Brain Res* 1999; 821: 190–199.

Tani H, Dulla CG, Farzampour Z, Taylor-Weiner A, Huguenard JR, Reimer RJ: A local glutamate-glutamine cycle sustains synaptic excitatory transmitter release. *Neuron* 2014; 81: 888–900.

Thexton AJ, Hiiemae KM, Crompton AW: Food consistency and bite size as regulators of jaw movement during feeding in the cat. *J Neurophysiol* 1980; 44: 456–474.

Torres A, Wang F, Xu Q et al.: Extracellular Ca^{2+} acts as a mediator of communication from neurons to glia. *Sci Signal* 2012; 5: ra8.

Travers JB: Oromotor nuclei. *Rat Nerv. Syst.* Elsevier 2015.

Travers JB: Motor Control of Feeding and Drinking. In: Squire LR (ed.): *Enycl. Neurosci.* Oxford, Academic Press 2009.

Travers JB, Norgren R: Electromyographic analysis of the ingestion and rejection of sapid stimuli in the rat. *Behav Neurosci* 1986; 100: 544–555.

Travers JB, Norgren R: Afferent projections to the oral motor nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1983; 220: 280–298.

Tsuboi A, Kolta A, Chen CC, Lund JP: Neurons of the trigeminal main sensory nucleus participate in the generation of rhythmic motor patterns. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 229–238.

Tsuboi A, Takafuji Y, Itoh S, Nagata K, Tabata T, Watanabe M: Response properties of trigeminal ganglion mechanosensitive neurons innervating the temporomandibular joint of the rabbit. *Exp Brain Res* 2009; 199: 107–116.

Tubbs RS, Rizk EB, Shoja MM, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ: *Nerves and Nerve Injuries: Vol 1: History, Embryology, Anatomy, Imaging, and Diagnostics*. Elsevier Science 2015.

Turman JE: The development of mastication in rodents: from neurons to behaviors. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 313–316.

Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, Barres BA: Control of Synapse Number by Glia. *Science* 2001; 291: 657–661.

Valiunas V, Weingart R: Electrical properties of gap junction hemichannels identified in transfected HeLa cells. *Pflüg Arch* 2000; 440: 366–379.

Verkhatsky A, Orkand RK, Kettenmann H: Glial calcium: homeostasis and signaling function. *Physiol Rev* 1998; 78: 99–141.

Voet S, Prinz M, van Loo G: Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends Mol Med* 2019; 25: 112–123.

Volterra A, Liaudet N, Savtchouk I: Astrocyte Ca²⁺ signalling: an unexpected complexity. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 327–335.

Volterra A, Meldolesi J: Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 626–640.

Wang N, De Bock M, Antoons G et al.: Connexin mimetic peptides inhibit Cx43 hemichannel opening triggered by voltage and intracellular Ca²⁺ elevation. *Basic Res Cardiol* 2012; 107: 1–17.

Wang X, Lou N, Xu Q et al.: Astrocytic Ca²⁺ signaling evoked by sensory stimulation in vivo. *Nat Neurosci* 2006; 9: 816–823.

Westberg K, Clavelou P, Sandström G, Lund JP: Evidence that trigeminal brainstem interneurons form subpopulations to produce different forms of mastication in the rabbit. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1998; 18: 6466–6479.

Westberg K-G, Kolta A: The trigeminal circuits responsible for chewing. *Int Rev Neurobiol* 2011; 97: 77–98.

Westberg KG, Scott G, Olsson KA, Lund JP: Discharge patterns of neurons in the medial pontobulbar reticular formation during fictive mastication in the rabbit. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1709–1718.

Westneat MW, Hall WG: Ontogeny of feeding motor patterns in infant rats: an electromyographic analysis of suckling and chewing. *Behav Neurosci* 1992; 106: 539–554.

Widmalm S, Lillie J, Ash Jr M: Anatomical and electromyographic studies of the digastric muscle. *J Oral Rehabil* 1988; 15: 3–21.

Widmer CG, Carrasco DI, English AW: Differential activation of neuromuscular compartments in the rabbit masseter muscle during different oral behaviors. *Exp Brain Res* 2003; 150: 297–307.

Widmer CG, Morris-Wiman J: Limb, respiratory, and masticatory muscle compartmentalization: developmental and hormonal considerations. *Prog Brain Res* 2010; 187: 63–80.

Yamamura K, Narita N, Yao D, Martin RE, Masuda Y, Sessle BJ: Effects of reversible bilateral inactivation of face primary motor cortex on mastication and swallowing. *Brain Res* 2002; 944: 40–55.

Yanagisawa N: Reciprocal reflex connections in motor disorders in man. in desmedt je (ed): *Spinal and supraspinal mechanisms of voluntary motor control and locomotion*. *Prog Clin Neurophysiol* 1980; 8: 129–141.

Yang G, Pan F, Gan W-B: Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature* 2009; 462: 920–924.

Yasui Y, Itoh K, Mitani A, Takada M, Mizuno N: Cerebral cortical projections to the reticular regions around the trigeminal motor nucleus in the cat. *J Comp Neurol* 1985; 241: 348–356.

Yatim N, Billig I, Compoin C, Buisseret P, Buisseret-Delmas C: Trigemino-cerebellar and trigemino-olivary projections in rats. *Neurosci Res* 1996; 25: 267–283.

Ye Z-C, Wyeth MS, Baltan-Tekkok S, Ransom BR: Functional hemichannels in astrocytes: a novel mechanism of glutamate release. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2003; 23: 3588–3596.

Yoshida A, Hiraga T, Moritani M et al.: Morphologic characteristics of physiologically defined neurons in the cat trigeminal nucleus principalis. *J Comp Neurol* 1998; 401: 308–328.

Yoshida A, Taki I, Chang Z et al.: Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract tracing. *J Comp Neurol* 2009; 514: 368–386.

Yoshida A, Yasuda K, Dostrovsky JO et al.: Two major types of premotoneurons in the feline trigeminal nucleus oralis as demonstrated by intracellular staining with horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1994; 347: 495–514.

Yoshida M, Precht W: Monosynaptic inhibition of neurons of the substantia nigra by caudato-nigral fibers. *Brain Res* 1971; 32: 225–228.

Zanotti S, Charles A: Extracellular calcium sensing by glial cells: low extracellular calcium induces intracellular calcium release and intercellular signaling. *J Neurochem* 1997; 69: 594–602.

Zhang J, Luo P, Pendlebury WW: Light and electron microscopic observations of a direct projection from mesencephalic trigeminal nucleus neurons to hypoglossal motoneurons in the rat. *Brain Res* 2001; 917: 67–80.

Zhang J, Wang H, Ye C et al.: ATP released by astrocytes mediates glutamatergic activity-dependent heterosynaptic suppression. *Neuron* 2003; 40: 971–982.

Zhang J, Yang R, Pendlebury W, Luo P: Monosynaptic circuitry of trigeminal proprioceptive afferents coordinating jaw movement with visceral and laryngeal activities in rats. *Neuroscience* 2005; 135: 497–505.