



HAL
open science

Administration intranasale d'un facteur de croissance dans le cas d'un traumatisme crânien chez le chien suivi par IRM

Amandine Micheaux Dejeau

► **To cite this version:**

Amandine Micheaux Dejeau. Administration intranasale d'un facteur de croissance dans le cas d'un traumatisme crânien chez le chien suivi par IRM. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03837795

HAL Id: dumas-03837795

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03837795v1>

Submitted on 8 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ADMINISTRATION INTRANASALE D'UN FACTEUR DE CROISSANCE DANS LE CAS D'UN TRAUMATISME CRANIEN CHEZ LE CHIEN SUIVI PAR IRM

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

**MICHAUX DEJEAU Amandine,
Julie**

Directeur de thèse : M. Fabrice CONCHOU

JURY

PRESIDENTE :
Mme Isabelle BERRY

Professeure à l'Université Paul SABATIER de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Fabrice CONCHOU
Mme Isabelle RAYMOND-LETRON

Docteur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur eà l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITEE :
Mme Isabelle LOUBINOX

Directrice de recherche INSERM - UMR 1214 INSERM/UPS ToNIC –
Equipe iDREAM - Neuroimagerie

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE
EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1^{ère}
CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

**PROFESSEURS 2^{ème}
CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médical*

REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Isabelle Berry

Professeur des Universités

Université de Paul Sabatier de Toulouse

Praticien hospitalier

Biophysique

Vice-doyenne Recherche de la faculté de médecine de Rangueil

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Fabrice Conchou

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Imagerie Médicale

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse,
Sincères remerciements.

A Madame la Professeure Isabelle Raymond-Letron

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie Pathologique - Histologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être assesseur pour cette thèse,
Sincères remerciements.

A Madame Isabelle Loubinoux

Directrice de recherche INSERM

UMR 1214 INSERM/UPS ToNIC - Equipe iDREAM

Neuroimagerie

Pour son accompagnement indispensable à la réalisation de ce travail,
Sincères remerciements.

Table des matières

Table des illustrations.....	3
Tableaux.....	4
INTRODUCTION.....	5
PARTIE I : Le traumatisme crânien	7
I. Neuroanatomie descriptive	7
1. L'encéphale.....	7
2. Les nerfs crâniens.....	12
II. Physiologie de l'encéphale et mécanismes de régulation de la pression intracrânienne 16	
III. Description et mécanismes pathologiques du traumatisme crânien.....	16
1. Lésions cérébrales primaires.....	17
2. Lésions cérébrales secondaires	17
IV. Symptomatologie et conséquences sur l'état de santé du patient.....	18
1. Chez l'Homme.....	18
2. Chez le chien	19
V. La neurogenèse naturelle	20
1. La niche neurogénique de la ZSV	20
2. La niche neurogénique de la ZSG.....	21
PARTIE II : Administration d'un facteur de croissance par la voie intranasale : une route prometteuse pour atteindre le SNC	22
I. De la cavité nasale au Système Nerveux Central	22
1. Anatomie des cavités nasales chez le chien	22
2. Trajet d'une molécule des cavités nasales au SNC.....	29
3. Les différents types de transport de la cavité nasale au SNC.....	31
4. Distribution des molécules dans le SNC.....	35
II. Avantages et inconvénients de la voie intranasale.....	38
1. Paramètres biologiques des cavités nasales.....	38
2. Paramètres physicochimiques du spray intranasal.....	39
3. Paramètres relatifs au chien et à son environnement.....	40
III. Choix d'un facteur de croissance capable de reconstruction du tissu nerveux lésé lors d'un traumatisme crânien	40
1. Propriétés du facteur de croissance, utilisable par la voie intranasale	40
2. Le Nerve Growth Factor	42
PARTIE III : Formation de l'image par résonance magnétique	48

PARTIE IV : Protocole expérimental de l'administration intranasale de NGF chez un chien traumatisé crânien.....	52
I. Construction du protocole d'administration de NGF par la voie intranasale chez le chien.....	52
1. Protocole.....	52
2. Formulation de la solution de NGF.....	53
3. Matériel.....	54
II. Suivi du chien : de l'admission aux urgences aux examens complémentaires.....	55
1. Prise en charge du chien à son arrivée aux urgences.....	55
2. IRM dans le cas de traumatisme crânien.....	57
3. Autres paramètres de suivi.....	60
CONCLUSION.....	62
BIBLIOGRAPHIE.....	63
ANNEXES.....	71

Table des illustrations

Figure 1 - Vue latérale gauche d'un encéphale de chien.....	7
Figure 2 - Vue ventrale d'un encéphale de chien.....	8
Figure 3 - Coupe médiane d'un encéphale de chien, moitié droite.....	9
Figure 4 - Méninges encéphaliques.....	10
Figure 5 – Vue latérale du système ventriculaire du chien.....	10
Figure 6 – Emergence des nerfs crâniens sur un encéphale de chien (vue ventrale).....	14
Figure 7 – Trous de sortie des nerfs crâniens sur un encéphale de chien.....	15
Figure 8 - Les principales niches neurogéniques : la ZSV et la ZSG.....	20
Figure 9 – Scanner en fenêtre osseuse, Coupe transversale de la tête d'un chien.....	23
Figure 10 -Schéma des cornets nasaux et méats chez le chien.....	24
Figure 11 – Epithélium de la région respiratoire de la cavité nasale.....	25
Figure 12 – Composition cellulaire de l'épithélium olfactif.....	26
Figure 13 - Nerfs des cavités nasales du chien.....	28
Figure 14 – Voie du nerf olfactif vers le BO.....	30
Figure 15 - Mécanismes de transport cellulaire vers le SNC après une administration intranasale.....	34
Figure 16 - Voies du nerf olfactif du nerf trijumeau, chez le rat.....	36
Figure 17 - Trajet des molécules après une administration IN.....	37
Figure 18 – Schéma représentant l'emplacement du cerveau basal intérieur.....	43
Figure 19 – Réponses cellulaires à la fixation du NGF ou du pro-NGF.....	44
Figure 20 - Effet de l'application d'un champ magnétique B_0	49
Figure 21- Effet de l'onde RF sur M.....	49
Figure 22 - Courbe exponentielle de repousse de M_z en fonction de T_1	50
Figure 23 - Courbe de décroissance exponentielle de M_{xy} en fonction de T_2	50
Figure 24 - Schéma du protocole expérimental, en double-aveugle et cross-over.....	53
Figure 25 - Fenêtre thérapeutique lors de l'administration IN de NGF.....	54
Figure 26 - Prise en charge du chien traumatisé crânien.....	56

Figure 27 - Score de Glasgow modifié.....	57
Figure 28 - Coupe médiane d'un cerveau de chien, pondération T1	58
Figure 29 - Coupe médiane d'un cerveau de chien, pondération T2.....	59
Figure 30 - Coupe médiane du cerveau d'un chien, séquence FLAIR	59
Figure 31 - IRM cérébrale de chiens atteints d'un TC	60

Tableaux

Tableau 1 - Les nerfs crâniens	13
Tableau 2 - Signal associé à différentes matières selon une pondération en T ₁ ou T ₂	51

INTRODUCTION

Lors d'un traumatisme crânien, des lésions mécaniques, métaboliques et hémodynamiques atteignent le parenchyme cérébral et viennent perturber le bon fonctionnement de l'encéphale. Le patient présente alors des troubles neurologiques et possiblement des séquelles entravant son mode de vie et son bien-être. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement spécifique au traumatisme crânien. Les patients reçoivent des soins intensifs dans le but de conserver une perfusion cérébrale correcte et ainsi limiter les conséquences délétères au bon fonctionnement neurologique.

La voie intranasale présente actuellement un intérêt scientifique majeur dans le domaine des neurosciences. En effet, cette voie donne un accès direct au système nerveux central et permet de s'affranchir des effets métaboliques hépatiques et digestifs ainsi que des effets secondaires systémiques liés à un traitement oral ou parentéral. De plus, la barrière hématoencéphalique n'est plus un obstacle à la diffusion de la molécule contenue dans le spray. Elle est court-circuitée et la molécule thérapeutique peut alors agir au sein de l'encéphale. Le traitement de maladies neurologiques sous forme de spray intranasal paraît idéal, car il est aussi facile à utiliser et non invasif.

A travers cette étude, nous espérons développer un spray intranasal permettant de délivrer un facteur de croissance directement au système nerveux central, chez le chien traumatisé crânien. En atteignant sa cible, le facteur de croissance pourra alors appliquer ses propriétés neurogéniques, angiogéniques, anti-inflammatoires et/ou anti-apoptotiques. Un suivi clinique et par imagerie par résonance magnétique permettra d'évaluer l'évolution du comportement et des lésions neurologiques du chien traité.

Cette étude s'inscrit dans un projet mené par l'équipe Tonic de l'INSERM de Toulouse et qui s'intéresse à la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez l'Homme. Des résultats encourageants ont été obtenus chez le rat traité avec un spray intranasal contenant un facteur de croissance. Notre étude a l'ambition de montrer qu'un tel traitement peut aussi aider le chien traumatisé crânien à recouvrer des capacités neurologiques correctes rapidement. Comme l'Homme, le chien est un animal gyrencéphale, ce qui en fait un modèle d'étude intéressant pour l'avancée scientifique concernant les pathologies neurologiques humaines (AVC, Alzheimer, Parkinson, ...).

Nous reviendrons dans un premier temps sur la physiologie de l'encéphale et sur les mécanismes pathologiques du traumatisme crânien. Nous détaillerons ensuite les connaissances scientifiques actuelles concernant la voie intranasale et son utilité dans la distribution d'un facteur de croissance à l'encéphale. Nous reviendrons sur la formation de l'image par résonance magnétique, le meilleur outil diagnostique en neuro-imagerie. Enfin, nous développerons la mise en place du protocole d'administrations intranasales et son suivi chez un chien traumatisé crânien.

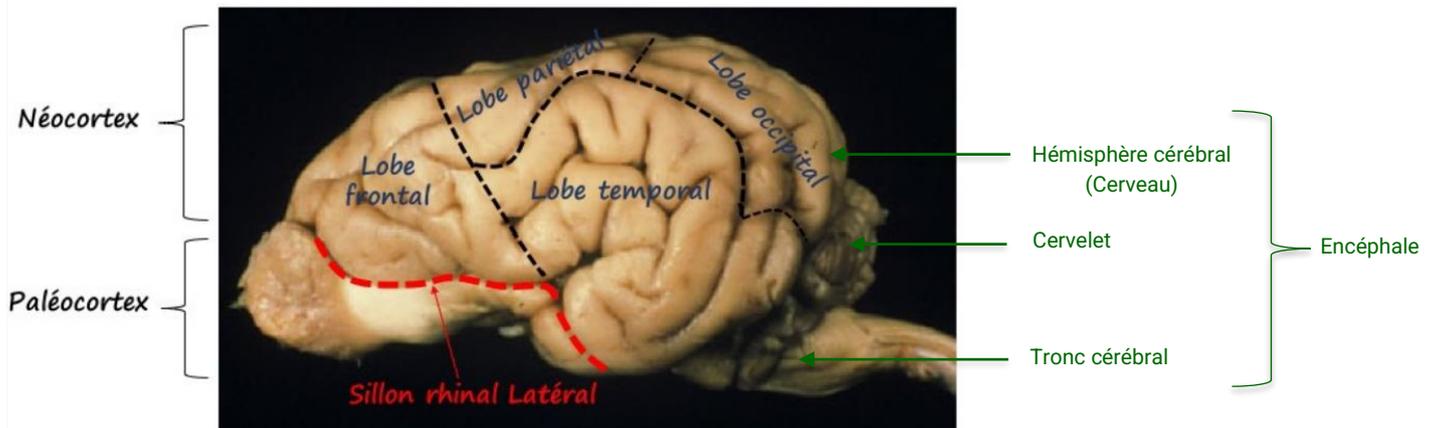
PARTIE I : Le traumatisme crânien

I. Neuroanatomie descriptive

1. L'encéphale

a) Au niveau macroscopique

L'encéphale fait partie du Système Nerveux Central (SNC), avec la moelle spinale (Barone, Bortolami 2004). Il est protégé par la boîte crânienne ou neurocrâne. L'encéphale se compose du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet [Figure 1]. Il est divisé en cinq régions : le télencéphale, le diencephale, le mésencéphale, le métencéphale et le myélocéphale.



i. Conformation externe du cerveau

La face convexe du cerveau est composée du néocortex et du paléocortex, séparés par le sillon rhinal latéral [Figure 1]. Le néocortex se divise en différents lobes : frontal, pariétal, temporal et occipital. Il est plissé chez les espèces gyrencéphaliques comme le chien ou l'Homme.

La face basale du cerveau est composée des structures impliquées dans l'olfaction, c'est le lobe olfactif. Il est constitué des bulbes olfactifs, des pédoncules olfactifs, des tubercules olfactifs (réception des informations olfactives afférentes), du gyrus diagonalis (relais), des lobes piriformes (intégration) [Figure 2].

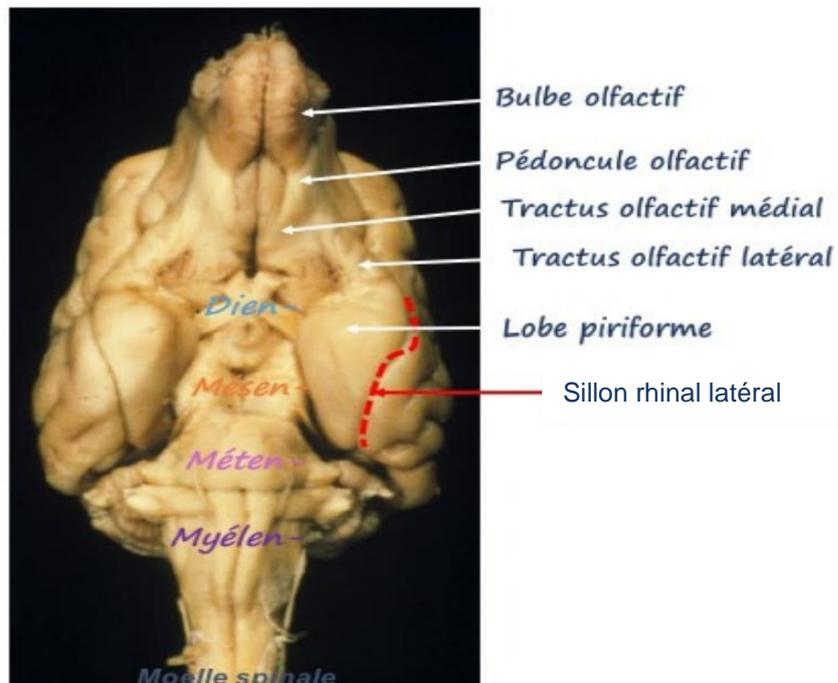


Figure 2 - Vue ventrale d'un encéphale de chien (crédit photo : Alexandra Deviers 2019)

On observe sur la face médiale du cerveau les 3 commissures hémisphériques [Figure 3] :

- la commissure rostrale qui relie les paléocortex
- le corps calleux qui relie les néocortex
- le fornix qui relie les archéocortex (l'archéocortex regroupe le gyrus cingulaire, l'hippocampe et le gyrus denté)

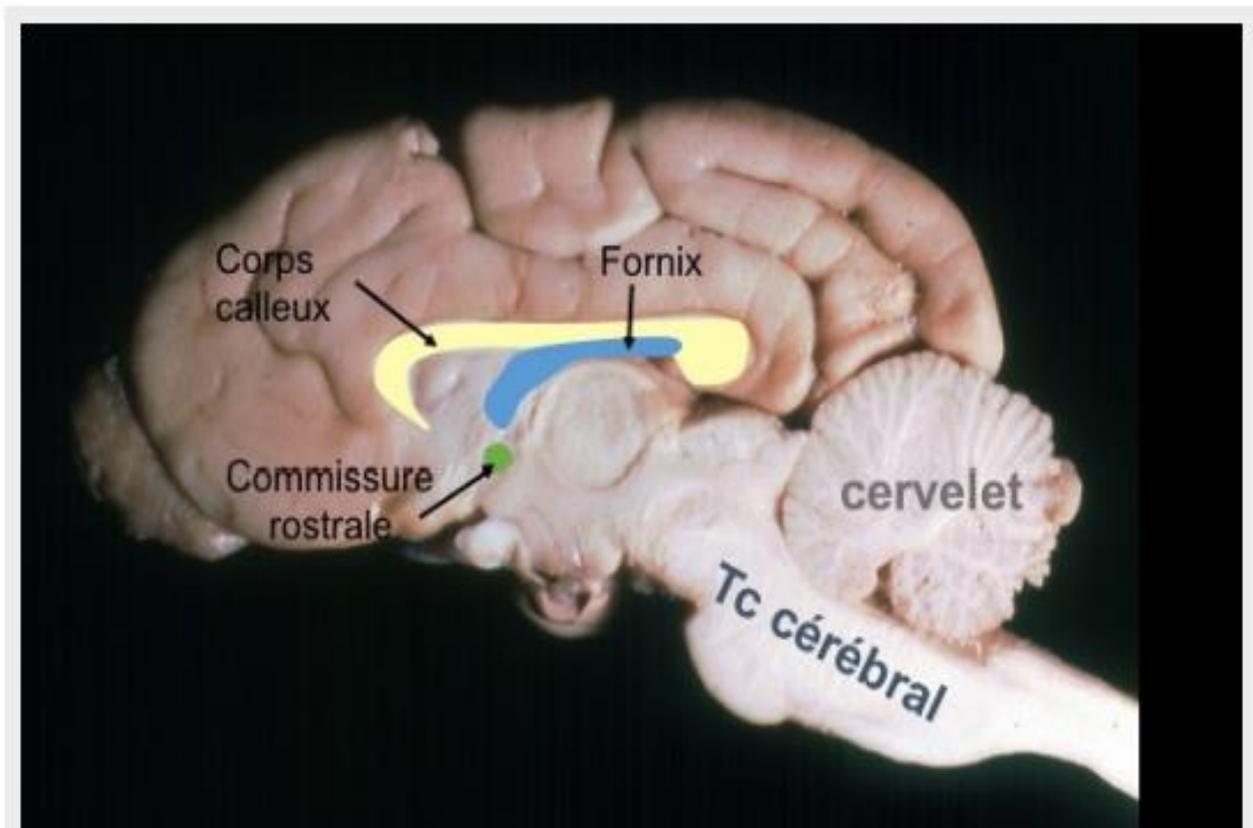


Figure 3 - Coupe médiane d'un encéphale de chien, moitié droite (crédit photo : Alexandra Deviers 2019)

ii. Les méninges

L'encéphale est entouré par les méninges encéphaliques, qui le séparent des os de la boîte crânienne. Ce sont 3 couches de tissu conjonctif. La pie-mère adhère à l'encéphale et est très vascularisée. L'arachnoïde forme une couche fibreuse non vasculaire. La dure-mère est la couche la plus externe. Elle est composée de deux feuillets accolés : le feuillet méningé et le feuillet périosté. Les méninges sont séparées par des cavités : la cavité sous-arachnoïdienne entre pie-mère et arachnoïde, la cavité sous-durale entre arachnoïde et dure-mère. La cavité sous-arachnoïdienne est remplie de Liquide Cérébro-Spinal (LCS), de vaisseaux sanguins et de trabécules arachnoïdiens [Figure 4].

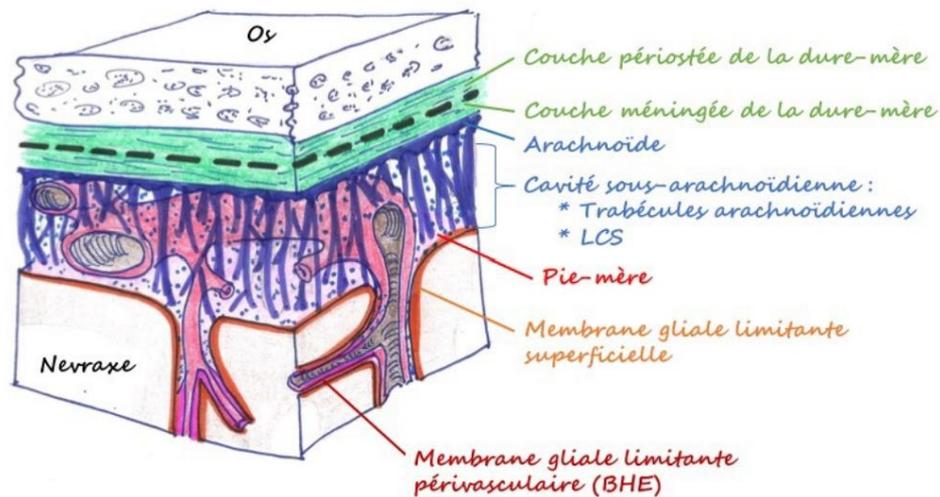


Figure 4 - Méninges encéphaliques (crédit photo : Alexandra Deviers, 2019)

iii. Le système ventriculaire et le Liquide Cérébro-Spinal

L'encéphale est creusé en son centre par le système ventriculaire contenant le LCS. Il présente un ventricule latéral, dans chaque hémisphère cérébral. Chacun se prolonge dans deux récessus : la cavité du bulbe olfactif (dans le bulbe olfactif) et la corne temporale (dans le lobe temporal). Les ventricules latéraux sont en continuité avec le troisième ventricule par le trou interventriculaire. Le troisième ventricule est relié au quatrième ventricule par l'aqueduc mésencéphalique. Le quatrième ventricule communique caudalement avec le canal central de la moelle spinale [Figure 5] (Dyce, Sack, Wensing 2010).

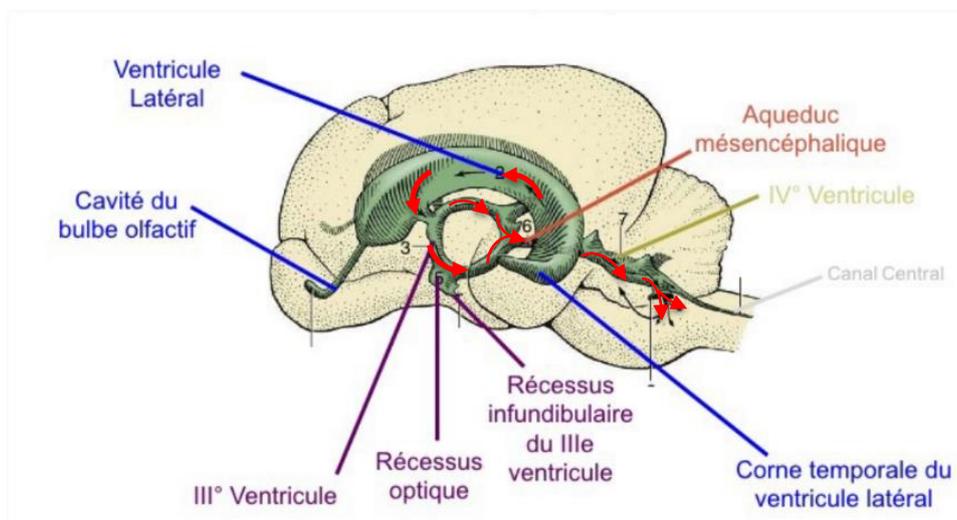


Figure 5 – Vue latérale du système ventriculaire du chien (Dyce, Sack, Wensing 2010)

Le LCS circule dans le système ventriculaire et dans la cavité sous-arachnoïdienne. Il est formé par ultrafiltration du sang et par sécrétion des épendymocytes du plexus choroïde (*cf. b*). Il circule des ventricules latéraux vers le troisième ventricule, puis emprunte l'aqueduc mésencéphalique vers le quatrième ventricule (*cf. flèches rouges de la Figure 5*). Il rejoint ensuite la cavité sous-arachnoïdienne développée entre le cervelet et la moelle allongée, appelée citerne cérébello-médullaire, pour enfin rejoindre le sang veineux

b) Au niveau cellulaire

Le système nerveux est composé de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales.

Les neurones sont des cellules qui conduisent l'information sous forme d'un signal électrique ou potentiel d'action. Le neurone est composé d'un corps cellulaire où l'information est reçue et intégrée ; d'un axone entouré d'une gaine de myéline qui transporte le signal ; de dendrites qui permettent la réception du signal. L'information est transmise à un autre neurone, à des fibres musculaires ou entraîne la libération de neurohormones. Les corps cellulaires sont regroupés pour former la substance grise. Elle contient les centres nerveux qui sont le lieu de l'intégration. Les fibres nerveuses forment la substance blanche. Elle contient les voies nerveuses.

Les cellules gliales comprennent les oligodendrocytes, les astrocytes, la microglie et les épendymocytes. Les oligodendrocytes permettent de myéliniser les axones des neurones. Les astrocytes sont un soutien pour les neurones et forment des membranes gliales limitantes qui sont des barrières, notamment la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) formée de l'endothélium vasculaire, de la membrane basale, de péricytes et de processus des astrocytes au contact des capillaires sanguins. Son rôle est de protéger le système nerveux d'une substance potentiellement toxique qui circulerait dans l'organisme. Les astrocytes permettent aussi de réguler l'équilibre osmotique et électrolytique entre les neurones et le milieu extracellulaire, d'éliminer les neurotransmetteurs en excès au niveau des synapses, et servent de support structural aux faisceaux de fibres fonctionnellement reliés. La microglie est composée de phagocytes qui jouent un rôle dans l'immunité. Les épendymocytes forment un épithélium monostratifié bordant le système ventriculaire. Ils sont à l'origine de la formation du LCS et de sa détoxification. Ils possèdent souvent des cils qui mettent en mouvement le LCS.

2. Les nerfs crâniens

Les nerfs crâniens font partie du Système Nerveux Périphérique (SNP) [Figures 6 et 7] (Barone, Simoens 2010). Ils innervent toutes les structures de la tête et du cou (excepté le nerf vague qui s'étend jusqu'au rectum). Ils sont au nombre de douze. Ils peuvent être moteur, sensitif ou mixte (moteur et sensitif) [Tableau 1]. Les nerfs olfactifs (et dans une moindre mesure le nerf trijumeau) nous intéressent particulièrement ici puisqu'ils forment une voie pour le passage des molécules contenues dans le spray intranasal, vers l'encéphale (cf. Partie II, I. 3.).

Nerf crânien	Nom	Trou de sortie	Fonctions principales
I	Olfactifs	Lame criblée de l'os ethmoïde	Olfaction
II	Optique	Canal optique	Vision
III	Oculomoteur	Fissure orbitaire	Elévateur de la paupière supérieur, mm. ¹ oblique ventral, droits dorsal, médial et ventral de l'œil, sphincter pupille
IV	Trochléaire	Fissure orbitaire	Muscle oblique dorsal
V	Trijumeau	Fissure orbitaire (<i>ophtalmique</i>) Trou rond (<i>maxillaire</i>) Trou ovale (<i>mandibulaire</i>)	Sensibilité tête et moteur masticateurs
VI	Abducens	Fissure orbitaire	mm. droit latéral et rétracteur du bulbe de l'œil
VII	Intermediofacial	Méat acoustique interne	mm. de la face
VIII	Vestibulocochléaire	Méat acoustique interne	Audition, équilibration
IX	Glossopharyngien	Trou jugulaire	Goût, mm. pharyngés
X	Vague	Trou jugulaire	Parasympathique, moteur larynx et pharynx
XI	Accessoire	Trou jugulaire	mm. cou
XII	Hypoglosse	Canal de l'hypoglosse	mm. langue

Tableau 1 - Les nerfs crâniens

¹ mm. : muscles

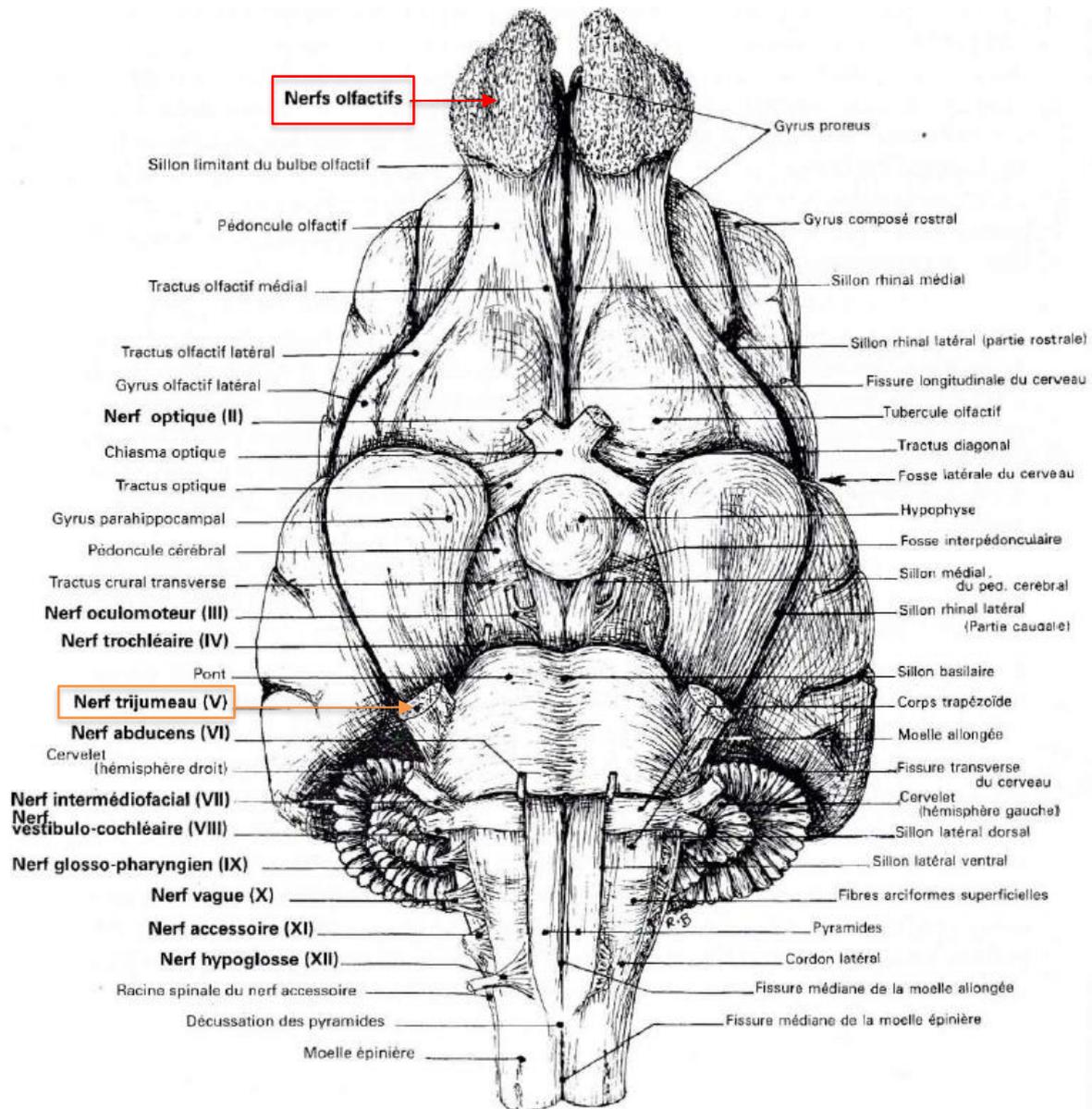


Figure 6 – Emergence des nerfs crâniens sur un encéphale de chien (vue ventrale)
(Barone, Simoens 2010)

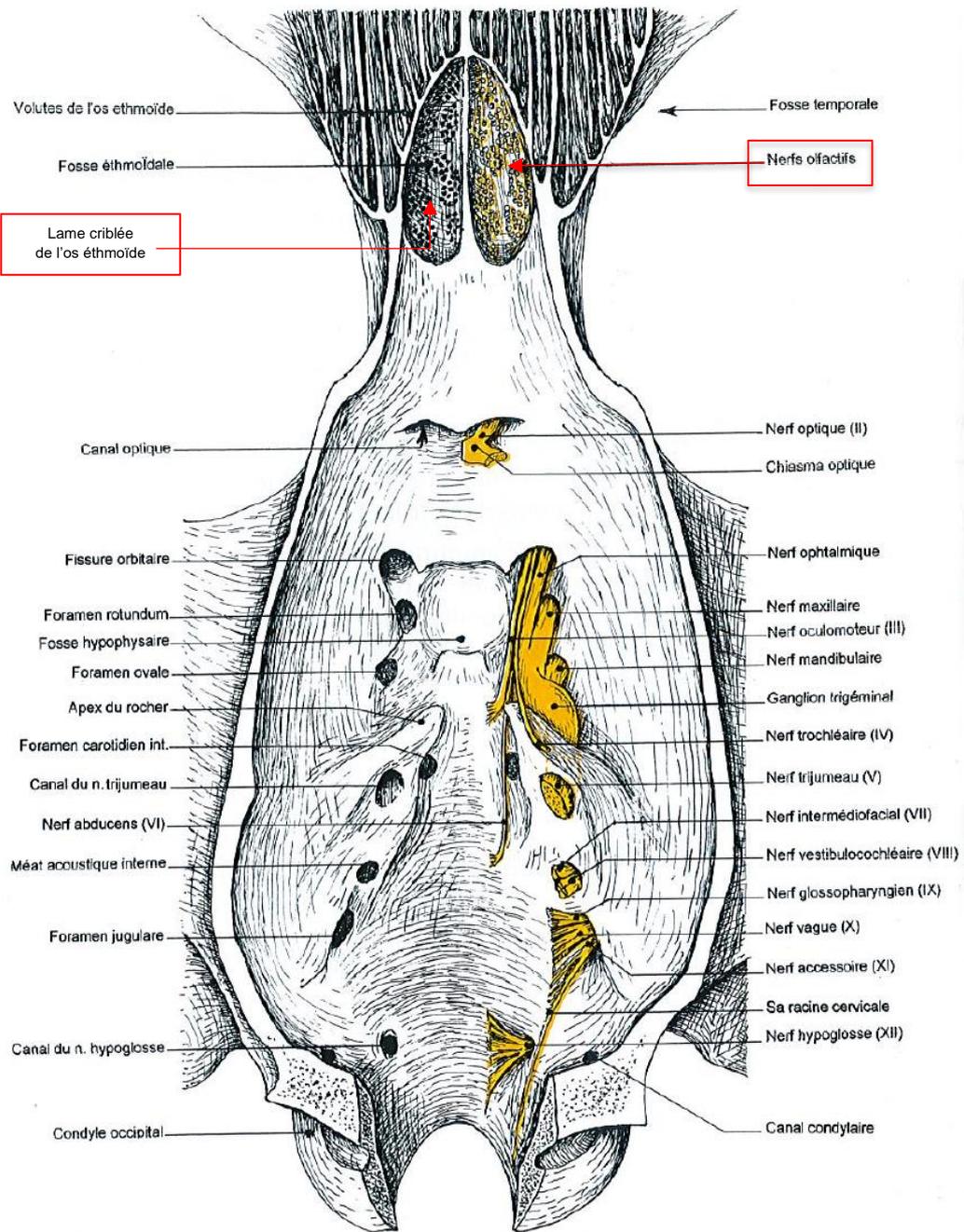


Figure 7 – Trous de sortie des nerfs crâniens sur un encéphale de chien (Barone, Simoens 2010)

II. Physiologie de l'encéphale et mécanismes de régulation de la pression intracrânienne

La pression de perfusion cérébrale est définie comme la pression qui commande le flux sanguin cérébral et donc l'apport en oxygène et métabolites aux tissus cérébraux. Le flux sanguin cérébral dépend donc de la pression de perfusion cérébrale mais aussi de la résistance vasculaire cérébrale. La résistance vasculaire cérébrale varie avec la viscosité sanguine et le diamètre des vaisseaux sanguins. L'autorégulation de la pression est basée sur un contrôle de la résistance vasculaire cérébrale, grâce à la capacité intrinsèque de la vascularisation à conserver un flux sanguin cérébral et une pression intracrânienne (PIC) constants, malgré les variations de pression artérielle (Kuo, Bacek, Taylor 2018; Jestin 2012).

La PIC est définie comme la pression présente au sein du crâne, exercée par les tissus et fluides intracrâniens. Elle est comprise entre 5 et 12 mm Hg chez le chien. D'après l'hypothèse de Monro-Kellie, la somme des volumes du parenchyme cérébral, du sang intracrânien et du liquide cébrospinal (LCS) est une constante. Tout changement de volume de l'une de ces composantes, sans compensation par une autre composante, entraîne donc une augmentation de la PIC. L'augmentation du volume implique des déplacements de liquide vers la vascularisation cérébrale et le LCS. C'est ce qu'on appelle la compliance intracrânienne. Des changements du volume intracrânien vont faiblement affecter la PIC.

Dans les cas de traumatisme crânien (TC), la compliance intracrânienne peut être dépassée. La présence d'œdème ou d'hémorragie va modifier la balance, augmenter le volume intracrânien et par conséquent la PIC. Hors, quand la PIC est trop haute, la pression de perfusion cérébrale va chuter et être responsable d'ischémie et de mort neuronale.

III. Description et mécanismes pathologiques du traumatisme crânien

Le TC résulte d'un choc direct ou d'un phénomène d'accélération-décélération porté à la tête et se caractérise par deux types de lésions : primaires et secondaires.

1. Lésions cérébrales primaires

Les lésions cérébrales primaires sont les conséquences directes du traumatisme crânien. Elles concernent les vaisseaux, les neurones et les cellules gliales du parenchyme cérébral. Elles sont focales ou diffuses. L'énergie du choc est transmise aux tissus sous-jacents pouvant alors présenter des lésions intraparenchymateuses (contusions², lacérations). Les lésions d'accélération-décélération atteignent les vaisseaux et les axones de façon diffuse et font suite à la compression et à l'étirement du parenchyme cérébral. La transmission nerveuse est alors interrompue lorsque l'axone n'est plus intègre. Le parenchyme cérébral peut aussi être comprimé en cas d'hémorragie et d'hématomes intra-axial (au sein du parenchyme cérébral) ou extra-axial (espaces sous-arachnoïdien, sous-dural et épidual). De plus, il peut y avoir fracture du crâne entraînant une lacération du tissu cérébral (Kuo, Bacek, Taylor 2018; Jestin 2012; Mrozek 2017; Syring 2011).

2. Lésions cérébrales secondaires

Les lésions cérébrales secondaires apparaissent plusieurs heures à plusieurs jours après le choc et aggravent les lésions primaires. Elles sont liées aux dommages infligés aux membranes cellulaires et au tissu cérébral avoisinant les lésions primaires. Les perturbations hémodynamiques et métaboliques agressent les cellules nerveuses et sont d'origine locale (intracrânienne) ou systémique. Localement, on retrouve une diminution de l'apport en oxygène au cerveau, une hypoxie et une ischémie cérébrale, une accumulation d'acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate), de radicaux libres et de médiateurs de l'inflammation dans le milieu extracellulaire (Syring 2011). Les Aggressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique (ACSOS) aggravent les lésions locales. Les plus courantes sont l'hypoxémie, l'hypocapnie, l'hypo ou hypertension artérielle et l'hyperglycémie (Jestin 2012). Le flux sanguin cérébral est alors modifié. Des œdèmes apparaissent. Ils peuvent être vasoplégiques par perte de la perméabilité de la BHE ; ou cytotoxiques, par accumulation excessive de neurotransmetteurs, altération des membranes cellulaires et apoptose. Les œdèmes cérébraux diffus sont à l'origine d'hypertension intracrânienne (HTIC) réduisant le débit sanguin cérébral local, ce qui auto-aggrave les phénomènes d'hypoxie et qui est à l'origine d'ischémie cérébrale (Jestin 2012; Mrozek 2017). Progressivement, des

² caractérisée par une hémorragie, un œdème et une inflammation du parenchyme cérébral

lésions ischémiques apparaissent autour des lésions hémorragiques traumatiques. On parle de pénombre traumatique. La fonction neuronale y est altérée de façon réversible, ce qui en fait une cible thérapeutique d'intérêt. En effet, une amélioration de la perfusion et des apports métaboliques peut permettre un retour à un fonctionnement neuronal normal. Les cellules gliales activées protègent les neurones de la pénombre, qui prolifèrent et sécrètent des molécules anti-apoptotiques comme des neurotrophines (Kuo, Bacek, Taylor 2018; Gottlieb, Matute 1999).

Cependant, la zone d'ischémie risque aussi d'évoluer en une zone de mort cellulaire. L'ischémie cérébrale est un facteur prédictif du devenir neurologique du patient.

Ainsi, toutes ces lésions entraînent une altération structurale et fonctionnelle du tissu cérébral, avec parfois mort cellulaire : nécrose, apoptose ou autophagie. L'apoptose apparaît précocement et persiste deux semaines, elle concerne les neurones et les cellules gliales. La nécrose concerne les cellules présentes dans le tissu lésé. La mort cellulaire dépend de l'activation de protéines pro ou anti-apoptotiques, de la perturbation du métabolisme énergétique cérébral et de la production de radicaux libres.

IV. Symptomatologie et conséquences sur l'état de santé du patient

Il n'existe aucune prise en charge médicale capable d'intervenir sur les lésions primaires. Ainsi, plus les lésions primaires seront graves, plus le pronostic du patient sera sombre.

La prise en charge du patient consiste à éviter ou retarder l'apparition des lésions secondaires. L'essentiel de la réanimation des patients ayant présenté un TC grave repose d'abord sur la prévention et la correction de toutes situations pouvant causer une hypoxie cérébrale, avant l'instauration des lésions ischémiques irréversibles.

1. Chez l'Homme

Chez l'Homme, les personnes qui ont été victimes d'un traumatisme crânien peuvent conserver des séquelles que ce soit au niveau physique ou comportemental, ou des troubles de la mémoire. Ceci est lié à une atteinte de l'hippocampe (mémoire et apprentissage) et à un dysfonctionnement des cellules cérébrales et de leur métabolisme causé par l'inflammation (Shaughnessy et al. 2020).

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement permettant la régénération des cellules nerveuses ni des vaisseaux sanguins cérébraux. Lors de traumatisme crânien, le patient est seulement traité pour diminuer l'œdème ou subir un drainage chirurgical contre les hématomes, ou peut éventuellement être plongé dans un coma barbiturique.

2. Chez le chien

Chez le chien, les Accidents de la Voie Publique (AVP) sont responsables de 52 à 66% des TC (Sharma, Holowaychuk 2015). Sa prise en charge s'inspire de ce qui est fait en médecine humaine. La réanimation du chien traumatisé crânien a pour objectif de maintenir une perfusion cérébrale correcte pour éviter l'apparition de lésions ischémiques (cf. Partie III, II. 1).

Cliniquement, souvent, le système nerveux n'est pas le seul système atteint du fait de l'AVP. Le patient est donc évalué dans sa globalité (systèmes cardiorespiratoire, émonctoires, musculosquelettique...). Concernant l'examen neurologique, le chien peut présenter une altération de la conscience, une posture d'opisthotonos ou une rigidité de décérébration, une modification de la taille des pupilles. A l'examen général, on peut observer en particulier une épistaxis, un œdème de la face et spécifiquement une hypertension artérielle systémique associée à une bradycardie et à des troubles respiratoires ou de la vigilance. C'est la réponse ischémique cérébrale ou triade de Cushing, causée par l'HTIC (Syring 2011).

Le pronostic dépend de la région cérébrale touchée, de l'étendue des dommages et du délai écoulé avant la prise en charge. Les taux de mortalité rapportés chez les chiens ayant subi un TC s'étendent de 18 à 24% (Simpson, Syring, Otto 2009). Le pronostic est sombre pour les chiens montrant des signes de choc, ou plusieurs lésions sévères, ou un état neurologique se dégradant, ou nécessitant une intubation endotrachéale (Sharma, Holowaychuk 2015). Le pronostic est plus grave quand le tronc cérébral est touché, contrairement aux atteintes corticales. Le pronostic est bon une fois 24 heures passées après l'accident ; on considère que le chien est sauvé après 72 heures. Les chiens traumatisés crâniens nécessiteront toujours du temps et beaucoup d'attention avant de reprendre une activité normale (Bersenas 2019). Cependant, les chiens récupèrent relativement bien après un TC, à condition que des soins appropriés soient prodigués (Kuo, Bacek, Taylor 2018; Sorjonen et al. 1991).

V. La neurogenèse naturelle

La neurogenèse naturelle chez les mammifères adultes est possible dans deux principales régions de l'encéphale, appelées niches neurogéniques : la zone sous-ventriculaire (ZSV) des ventricules latéraux et la zone sous-granulaire (ZSG) du gyrus denté (Lorenzini et al. 2021). Des études in vivo ont montré que des cellules souches neurales y sont présentes, elles ont la capacité de se diviser et sont multipotentes. Ces capacités dépendent du milieu extracellulaire dans lequel elles baignent, contenant des cellules gliales, endothéliales et immunes. Les cellules souches neurales (CSN) deviennent des cellules progénitrices neurales et migrent sous la forme de neuroblastes : sur de courtes distances depuis la ZSG vers le gyrus denté, et le long du flux migratoire rostral (RMS) qui relie la ZSV au bulbe olfactif (BO). Les neuroblastes se différencient en neurones qui intégreront des réseaux préexistants [Figure 8].

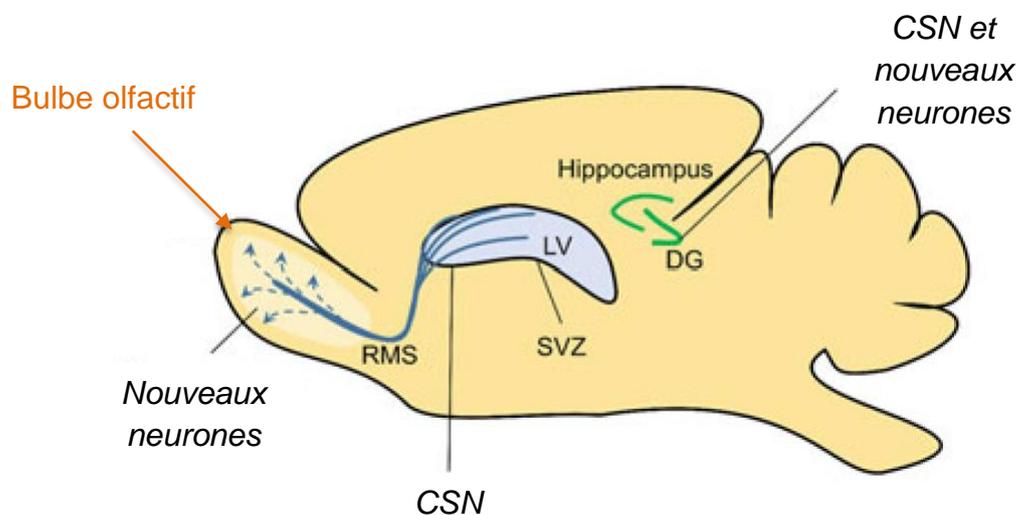


Figure 8 - Les principales niches neurogéniques : la ZSV et la ZSG
LV = ventricule latéral ; SVZ = ZSV ; DG = gyrus denté ; RMS = Rostral
Migratory Stream (d'après Lorenzini et al. 2021)

1. La niche neurogénique de la ZSV

La ZSV est la niche neurogénique principale chez les Mammifères adultes. Elle se situe le long des ventricules latéraux. Elle contient des cellules quiescentes appelées cellules de type B. Ces cellules fonctionnent comme des cellules souches neurales. Elles sont au contact du LCS qui contient des facteurs trophiques et des cytokines qui

vont influencer leur division et leur différenciation. Les cellules de type B se divisent pour donner des cellules de type C, qui se divisent rapidement en cellules de type A ou neuroblastes. Ce sont ces derniers qui migrent via le RMS jusqu'au BO, sous forme de chaînes entourées par des astrocytes spécifiques, et le long des vaisseaux sanguins. Les interactions cellulaires, via des signaux attractifs ou répulsifs (cytokines, facteurs de croissance, GABA...), guident et régulent la migration des neuroblastes. Une fois dans le BO, ils se différencient en interneurons olfactifs et intègrent les réseaux neuronaux impliqués dans l'olfaction déjà en place. Lors d'un traumatisme crânien, des chaînes similaires sont observées, permettant la migration de neuroblastes vers les zones lésées (Arvidsson et al. 2002).

Des milliers de nouvelles cellules sont créées chaque jour dans la ZSV, mais la majorité d'entre elles meurent dans le BO. Seulement 6 à 10% de la couche de cellules granuleuses du BO est remplacée chaque mois chez le rat (Winner et al. 2002).

2. La niche neurogénique de la ZSG

La SGZ se situe le long du gyrus denté (GD). Elle contient des cellules souches, appelées cellules de type 1. Elles sont maintenues en quiescence par les interneurons locaux qui relarguent du GABA. Elles se divisent ensuite en cellules progénitrices intermédiaires appelées cellules de type 2, à l'activité proliférative élevée. Ces dernières donnent des cellules de type 3 qui expriment des marqueurs neuronaux. Elles migrent sur une courte distance dans la couche cellulaire granuleuse du GD où elles deviennent des neurones granuleux. Ensuite, les dendrites de ces neurones continuent de se former pour établir des contacts synaptiques avec les axones du cortex entorhinal voisin. La neurogenèse est régulée par l'activité hippocampique dans cette zone. La majorité des cellules sont éliminées par apoptose avant d'établir une connexion avec les neurones voisins en place.

Le cerveau adulte aurait ainsi la capacité de « s'autoréparer » après une mort neuronale étendue. Une thérapie ciblant ces neurones paraît intéressante, pour aider à l'acquisition de leur fonctionnalité et à la stimulation de leur génération.

Les fibres nerveuses olfactives seraient les seules capables de se régénérer après une blessure et de ré-établir spontanément des connexions fonctionnelles avec le SNC au niveau du bulbe olfactif (Field, Li, Raisman 2003).

PARTIE II : Administration d'un facteur de croissance par la voie intranasale : une route prometteuse pour atteindre le SNC

I. De la cavité nasale au Système Nerveux Central

1. Anatomie des cavités nasales chez le chien

a) La charpente ostéocartilagineuse

Les cavités nasales du chien sont délimitées par :

- La paroi latérale, partie de l'os maxillaire, où les cornets nasaux s'attachent.
- La paroi médiale ou septum nasal : il est composé de la lame perpendiculaire de l'os éthmoïde caudalement, de la partie palatine de l'os vomer ventralement et du cartilage septal du nez rostralement. La paroi médiale est plane et parfaitement lisse. Elle comporte les arborisations d'un très riche plexus veineux.
- Le plancher, composé d'os incisif, os maxillaire et de la lame horizontale de l'os palatin. Il est concave, porté par le palais osseux rostralement et par le palais mou caudalement.
- Le plafond, partie de l'os nasal. Il est lisse, étroit et creusé en une gouttière longitudinale. Il s'étend jusqu'au plafond du labyrinthe éthmoïdal.

L'extrémité caudale est vaste et divisée en deux étages inégaux par une lame horizontale osseuse longue, union de la lame basale de l'os éthmoïde avec la crête sphénoéthmoïdale de l'os palatin et l'os vomer. L'étage dorsal est occupé par le labyrinthe éthmoïdal. Il est composé des volutes éthmoïdales latérales et médiales et des cornets éthmoïdaux ramueux séparés les uns des autres par d'étroits méats éthmoïdaux intercommuniquant et se terminant en culs-de-sac contre la lame criblée de l'os éthmoïde (LCOE). Toutes ces anfractuosités sont recouvertes de muqueuse olfactive, où les neurones olfactifs prennent leur origine. Sur l'étage ventral, on retrouve le méat naso-pharyngien, long et surbaissé chez le chien, en continuité du méat nasal ventral [Figure 9]

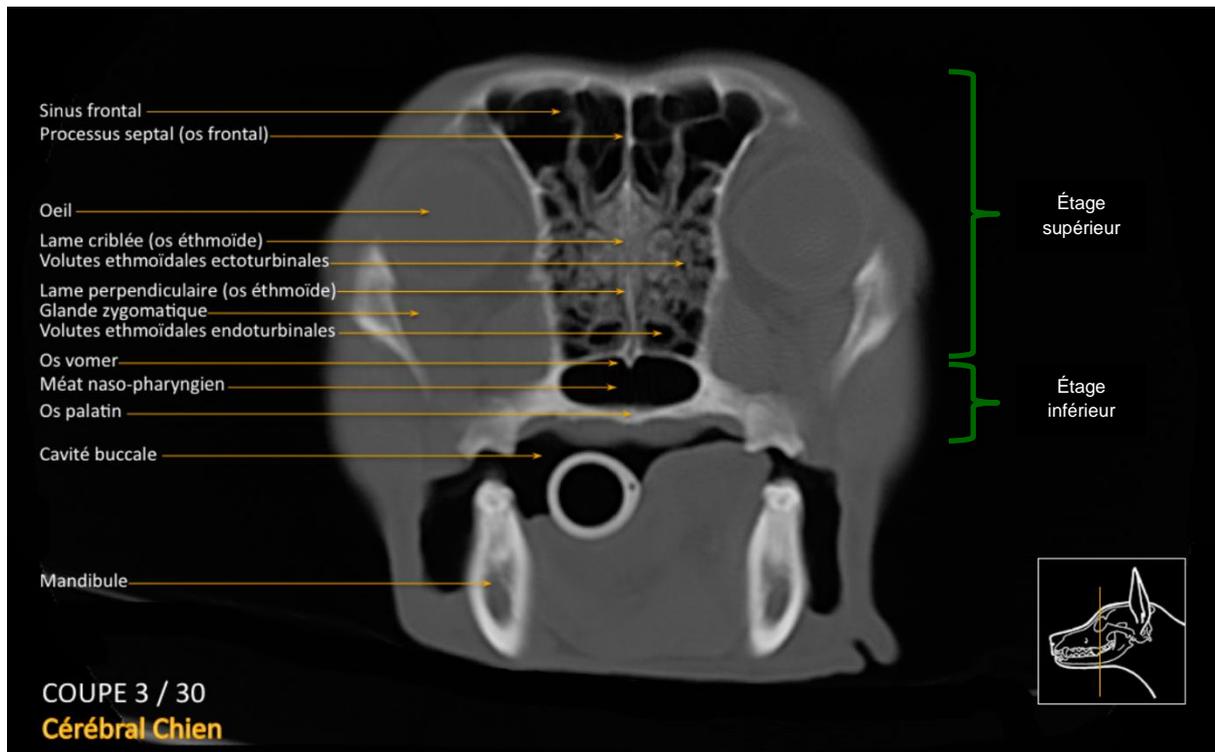


Figure 9 – Scanner en fenêtre osseuse, Coupe transversale de la tête d'un chien (anatimagerie-envt.fr, 2014)

Les cornet nasaux sont de minces lames osseuses enroulées qui se prolongent en une partie fibrocartilagineuse rostralement. De nombreux récessus étroits et allongés sont présents entre les parties enroulées des cornets. Chez le chien, on compte trois cornets nasaux :

- Le cornet nasal dorsal, non ramueux, de taille réduite. Il s'insère au niveau de la crête éthmoïdale de l'os nasal
- Le cornet nasal moyen, la plus grande des volutes de l'os éthmoïde, de type ramueux, s'avance jusqu'à mi-longueur des cavités nasales
- Le cornet nasal ventral, le plus gros et plus court, non raccordé à l'os éthmoïde, de type ramueux, se limite à la partie rostrale des cavités nasales. Il se prolonge en un cartilage accessoire médial qui soutient le relief de la muqueuse (pli alaire).

Les cornets nasaux forment des méats. Ils sont au nombre de trois chez le chien :

- Le méat dorsal est le plus étroit. Il longe le cornet dorsal pour aboutir au plafond du labyrinthe éthmoïdal.

- Le méat moyen, situé entre le cornet dorsal et le cornet ventral. Il commence sur la face dorsal du pli alaire et se termine au niveau du labyrinthe éthmoïdal. Il apporterait spécialement les effluves olfactives.
- Le méat ventral est le plus large et le plus court. Il se situe sous le cornet ventral et aboutit à la choane (orifice nasopharyngé). Il constitue le passage de l'air respiratoire.

Les trois méats communiquent médialement contre le septum en un fin interstice appelé méat commun du nez (Barone 1997).

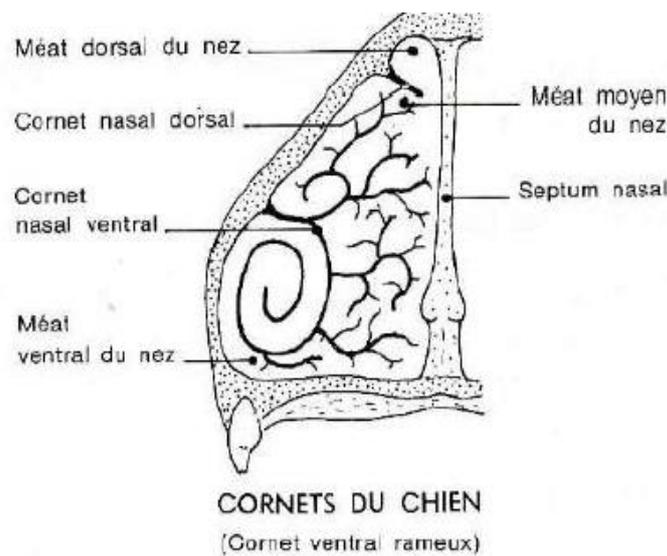


Figure 10 -Schéma des cornets nasaux et méats chez le chien (Barone 1997)

b) Muqueuses

La totalité des cavités nasales est recouverte de muqueuse, ce qui représente une surface de 200 cm² en moyenne chez un berger allemand (contre 10 cm² chez l'homme) (Piquard 2011). Elle est étroitement accolée au périoste et au périchondre des parois. La surface de la muqueuse est lisse et recouverte d'un mucus abondant protégeant contre la dessiccation, les poussières et les germes.

Les cavités nasales sont divisées en trois régions : vestibulaire, respiratoire et olfactive. La région vestibulaire est la partie la plus rostrale des cavités nasales.

i. La région respiratoire

La région respiratoire occupe toute la cavité nasale à l'exception du labyrinthe éthmoïdal (Barone 1997). La muqueuse respiratoire repose sur une couche profonde très riche en vaisseaux. La partie superficielle de sa propria mucosae est formée d'un conjonctif lâche délicat, riche en fibres conjonctives et élastiques. Elle se continue par une sous-muqueuse fibreuse. Elle renferme des glandes nasales tubuloacineuses ramifiées de type séromuqueux à prédominance muqueuse, abondantes en région septale, nombreuses au niveau des parties rostrales des cornets, mais plus rares sur leur partie caudale. L'épithélium est cilié, pseudostratifié, contenant des épithéliocytes ciliés et microvillositaires. On y retrouve aussi des exocrinocytes caliciformes et des leucocytes migrants (Mathison, Nagilla, Kompella 1998).

Sous la couche glandulaire, le réseau vasculaire se développe en plexus caverneux au niveau des cornets (stratum cavernosum). Les veines y sont de grand calibre et à paroi épaisse. Elles jouent un rôle important dans les variations de volume, aspect et fonctionnement de la muqueuse, ainsi que dans le réchauffement de l'air.

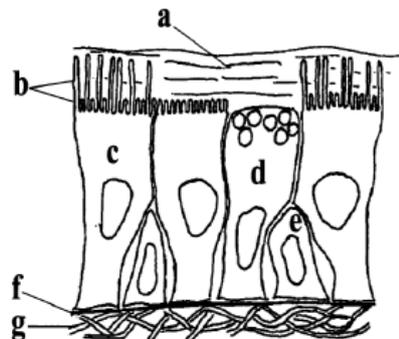


Figure 11 – Epithélium de la région respiratoire de la cavité nasale (Mathison 1998)
a = couche de mucus ; b = cils ; c = cellule en colonne ; d = cellule caliciforme ; e = cellule basale ; f = membrane basale ; g = sous-épithélium

ii. La région olfactive

La région olfactive est en contact avec la LCOE elle-même au contact du BO appartenant au SNC (Barone 1997). La muqueuse olfactive est localisée au niveau du labyrinthe éthmoïdal. La propria mucosae est lâche, infiltrée de lymphocytes, pauvre en fibres élastiques et riches en gros capillaires formant des plexus. Elle contient des glandes en tube, ramifiées de type séromuqueux à dominance séreuse : les glandes olfactives ou glandes de Bowman. L'épithélium, pseudostratifié cylindrique, y est plus épais qu'en région respiratoire et dépourvu de cils. Il est composé de :

- Epithélioctes basaux : ils recouvrent la membrane basale et se rejoignent pour former une lame ajourée rejoignant les prolongements des autres types de cellules
- Epithélioctes de soutien : leur partie superficielle se termine par une couche dense de longues microvillosités, ce qui forme avec celles des cellules voisines une sorte de lame supportant les expansions ciliées des épithélioctes olfactifs
- Epithélioctes olfactifs : ils sont enchevêtrés dans les autres épithélioctes qui les soutiennent et les nourrissent. Ils sont grêles et très longs. Ce sont des neurones bipolaires dont la dendrite unique s'immisce dans les épithélioctes de soutien pour traverser la couche de microvillosités et se terminer à la surface de la muqueuse en de nombreux cils olfactifs. A l'autre pôle de la cellule, l'axone s'insinue entre les épithélioctes basaux, traverse la membrane basale et se poursuit en une fibre qui s'acole à celles des neurones voisins pour constituer le filet olfactif (Mathison, Nagilla, Kompella 1998).

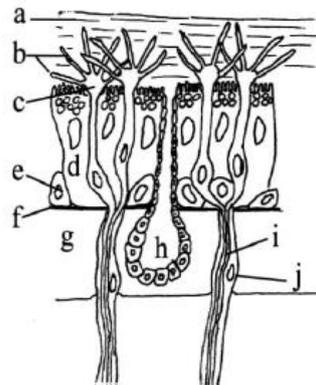


Figure 12 – Composition cellulaire de l'épithélium olfactif (Mathison 1998)
 a = couche de mucus ; b = cils dendritiques ; c = neurones olfactifs primaires (nerf olfactif) ;
 d = cellules de soutien ; e = cellules basales ; f = membrane basale ; g = propria mucosae ; h =
 glandes de Bowman ; i = fila olfactoria ; j = cellule de Schwann

c) Vascularisation et innervation

L'artère sphéno-palatine apporte le sang à presque toute la région respiratoire de la muqueuse. Les artères éthmoïdales irriguent le labyrinthe éthmoïdale et sa partie adjacente. Les rameaux de l'artère palatine majeure irriguent le plancher et la partie rostrale du méat ventral.

Les veines forment des plexus dans la sous-muqueuse. La veine principale est la veine sphéno-palatine. Les petites veines de la région éthmoïdale sont drainées à travers la LCOE par les sinus de la dure-mère.

Concernant le système lymphatique, le tiers rostral des cavités nasale est drainé par les nœuds lymphatiques (NL) mandibulaires, le tiers caudal est drainé par les NL rétropharyngiens médiaux, le tiers moyen est drainé par les deux. Une partie des vaisseaux lymphatiques de la région olfactive traverse la LCOE et passe dans la cavité crânienne, pour rejoindre le réseau lymphatique des méninges.

Les cavités nasales sont innervées par les nerfs olfactifs et une partie du nerf trijumeau.

Les nerfs olfactifs sont des faisceaux d'axones provenant d'épithéliocytes olfactifs (*cf. supra*). Ils sont uniquement sensoriels et sont dépourvus de gaine de myéline. Une couche mince de texture fibreuse engaine le nerf, elle équivaut à une expansion de la dure-mère, et se raccorde à elle au fond de la fosse éthmoïdale. Il y a plus de 100 millions de neurocytes dans la muqueuse olfactive de chaque cavité nasale chez le chien (contre 10 millions chez l'Homme).

Les nerfs olfactifs se divisent en deux groupes correspondant aux deux aires de la lame criblée, médiale et latérale. Les nerfs olfactifs médiaux innervent la partie de la muqueuse olfactive qui couvre la partie caudale du septum nasal, réseau sous-muqueux formé de filets nerveux disposés en éventail et qui échangent peu de fibres. Les nerfs olfactifs latéraux innervent la muqueuse olfactive portée par la base des volutes de l'os éthmoïde, réseau sous-muqueux dense et riche en fibres nerveuses.

Le trajet des nerfs olfactifs est simple : ils parcourent l'un des étroits canaux de la LCOE, une fois parvenu dans la fosse éthmoïdale ils atteignent presque aussitôt le bulbe olfactif. Dans la couche superficielle du bulbe olfactif, les fibres prennent une disposition plexueuse, chacune se divise en multiples rameaux qui se mêlent avant de pénétrer dans un glomérule olfactif où les terminaisons participent à de complexes synapses axo-dendritiques (Barone, Simoens 2010).

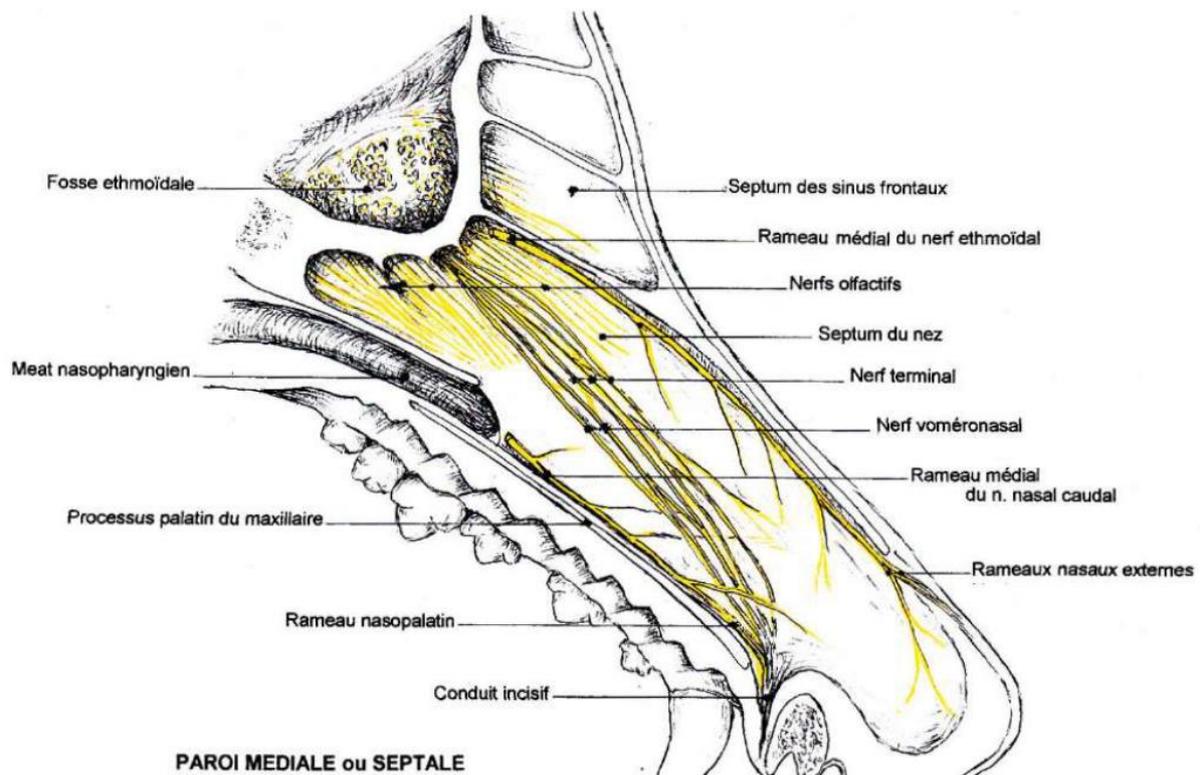
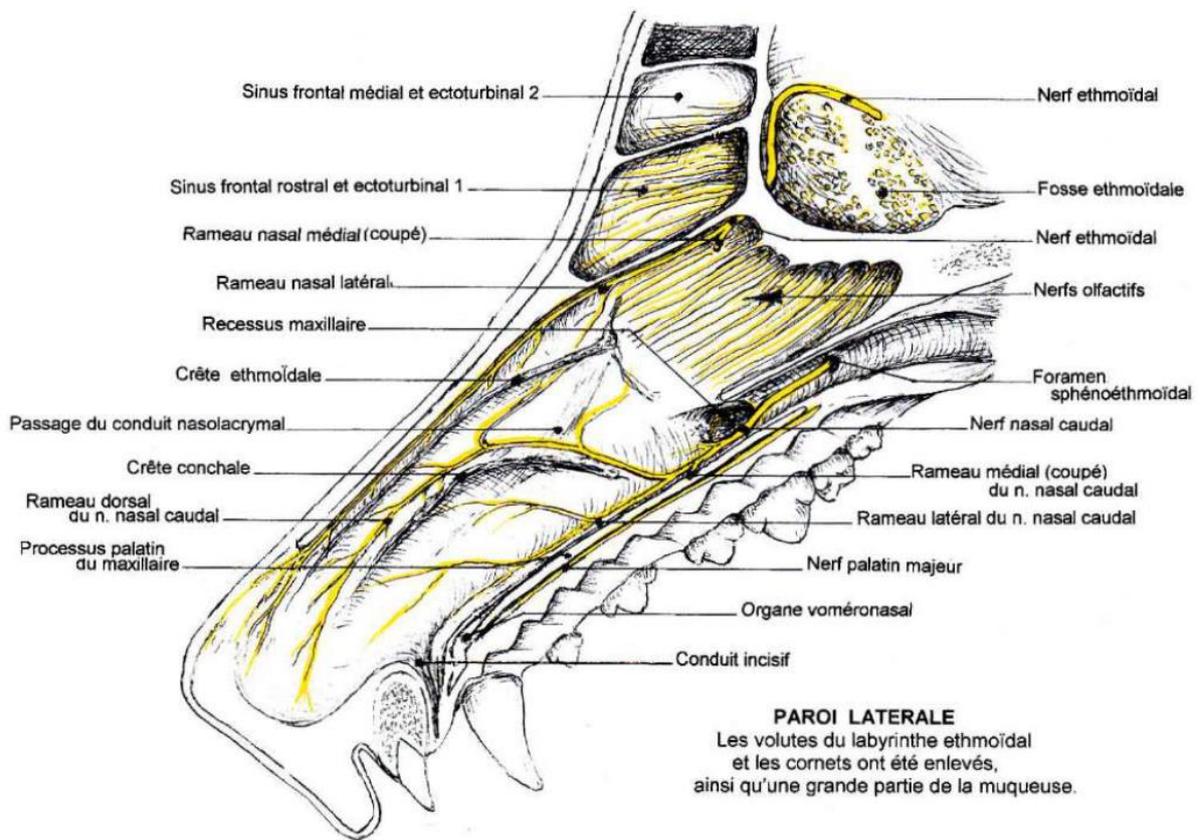


Figure 13 - Nerfs des cavités nasales du chien (Barone Simoens 2010)

Le nerf trijumeau contribue à la sensibilité générale vive de la muqueuse du nez, mais aussi aux défenses des voies respiratoires et indirectement à l'acuité olfactive. Les nerfs éthmoïdaux, issus de la partie ophtalmique du nerf trijumeau, accompagnent les artères éthmoïdales au travers de la LCOE pour rejoindre le labyrinthe éthmoïdal. Le reste de la muqueuse est innervé par des branches du nerf maxillaire (partie du nerf trijumeau). Des filets sympathiques se mêlent à des rameaux du nerf trijumeau pour une action vasomotrice, excito-sécrétoire et trophique de la muqueuse nasale (Barone 1997).

2. Trajet d'une molécule des cavités nasales au SNC

Lorsqu'une molécule pénètre dans la cavité nasale, elle entre d'abord dans la région vestibulaire (Crowe et al. 2018). Elle peut alors subir la clairance mucociliaire dans cette région.

La molécule passe ensuite dans la région respiratoire. Elle est fortement vascularisée et une partie de la solution instillée peut donc entrer dans la voie systémique et rencontrer l'obstacle de la BHE (Troupel 2017), où seules les petites molécules lipophiliques sont capables de traverser et ainsi atteindre les différentes régions cérébrales. De plus, dans la région respiratoire, une couche de mucus recouvre la muqueuse et est renouvelée toutes les dix minutes. Ceci pourrait contribuer à la clairance de la solution administrée. On y retrouve également des terminaisons du nerf trijumeau dans cette région (Crowe et al. 2018; Mathison, Nagilla, Kompella 1998).

Enfin, cette molécule entre dans la région olfactive, cible de l'administration intranasale pour atteindre le SNC (Chen et al. 1998). En effet, la région olfactive est séparée du BO, et donc du SNC, uniquement par la LCOE. Ainsi, lors d'une instillation nasale, les molécules de la solution administrée peuvent traverser la lame criblée et entrer directement au contact du SNC sans devoir passer la BHE qui est un obstacle pour les substances qui ont un poids moléculaire supérieur à 450 Da (Troupel 2017; Hanson, Frey 2008).

Comme dit précédemment, les neurones olfactifs, appartenant au nerf olfactif, se rassemblent en la fila olfactoria et traversent la LCOE. Les axones de ces neurones sont entourés d'une couche continue de cellules engainantes olfactives (CEO) qui couvrent toute leur longueur depuis l'épithélium olfactif jusqu'au BO (Field, Li, Raisman

2003). Cette couche engainante est recouverte de fibroblastes neuronaux en continu avec les méninges encéphaliques, le tout formant une enveloppe périneurale. L'espace périneural ainsi formé est en continuité avec l'espace sous-arachnoïdien. Les neurones olfactifs peuvent ainsi servir de guide vers le SNC aux molécules administrées par la voie intranasale. C'est la voie du nerf olfactif vers le bulbe olfactif [Figure 14] (Dhuria, Hanson, Frey 2010; Crowe et al. 2018).

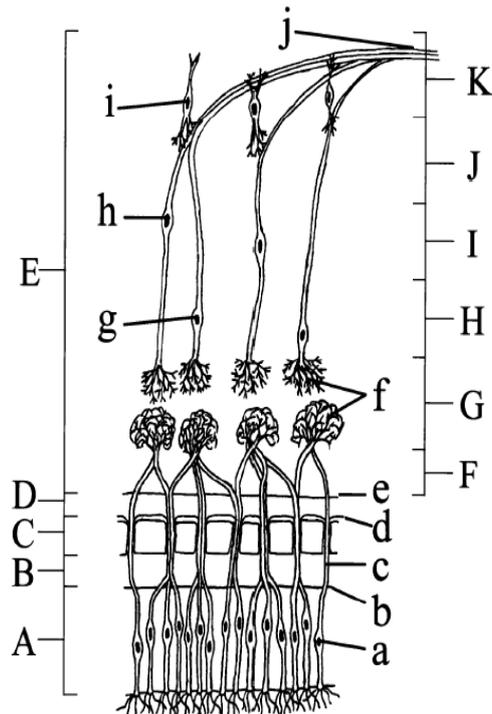


Figure 14 – Voie du nerf olfactif vers le BO (Mathison 1998)

A = muqueuse olfactive ; B = propria mucosae ; C = LCOE ; D = espace subarachnoïde ; E = BO ; F = couche nerveuse olfactive ; G = couche glomérulaire ; H = couche plexiforme externe ; I = couche des cellules mitrales ; J = couche plexiforme interne ; K = couche des cellules granulaires
a = neurones olfactifs ; b = membrane basale de l'épithélium olfactif ; c = fila olfactoria ; d = membranes de la dure-mère et de l'arachnoïde ; e = membrane basale du BO ; f = glomérules ; g = cellule tuftée ; h = cellule mitrale ; i = cellule granulaire ; j = voie olfactive

Des terminaisons du nerf trijumeau se trouvent au sein de l'épithélium olfactif et pourraient être un autre guide pour les molécules. En 2004, Thorne et son équipe ont mené une expérience d'administration intranasale d'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) chez des rats (Thorne et al. 2004) et ont montré que la voie du nerf trijumeau permettrait d'atteindre d'autres régions de l'encéphale comme le pons ou la moelle spinale. Cependant, la voie du nerf trijumeau jouerait un rôle mineur dans le cheminement de la molécule vers le SNC comparée à la voie olfactive. On retrouve aussi des vaisseaux lymphatiques et vasculaires qui pourraient être empruntés par la

molécule. Le rôle de ces différentes voies dans l'action d'une molécule administrée par voie IN est encore en question aujourd'hui : nous ne sommes pas certains que seule la voie olfactive est effective ou si c'est une association des différentes voies qui est mise en jeu. Cependant, l'absorption systémique dans la sous-muqueuse nasale reste négligeable (Mathison, Nagilla, Kompella 1998).

3. Les différents types de transport de la cavité nasale au SNC

Les molécules administrées par la voie intranasale utilisent le transport cellulaire, principalement dans les épithéliums des régions respiratoire et olfactive où se trouvent les cellules des nerfs trijumeau et olfactif. Les molécules seront ensuite délivrées à différentes régions du cerveau dont le cortex préfrontal, le BO, le cervelet et le tronc cérébral (Lochhead, Thorne 2012; Agrawal et al. 2018).

Le premier essai quantitatif du transport neuronal d'une protéine dans l'encéphale après une administration IN a été reporté par l'équipe de Thorne dans les années 90 (Thorne et al. 1995). Ils ont démontré que le WGA-HRP (wheat germe agglutinin-horseradish peroxidase) atteignait le BO chez des rats après une administration IN mais pas pour une administration intraveineuse (IV). De plus, le WGA-HRP conservait son activité enzymatique, suggérant ainsi que les protéines peuvent être délivrées par la voie IN en conservant leur activité biologique.

i. Le transport extracellulaire

Le transport extracellulaire est rapide (quelques minutes pour atteindre le SNC). Il permet de délivrer des molécules hydrophiles et diverses protéines.

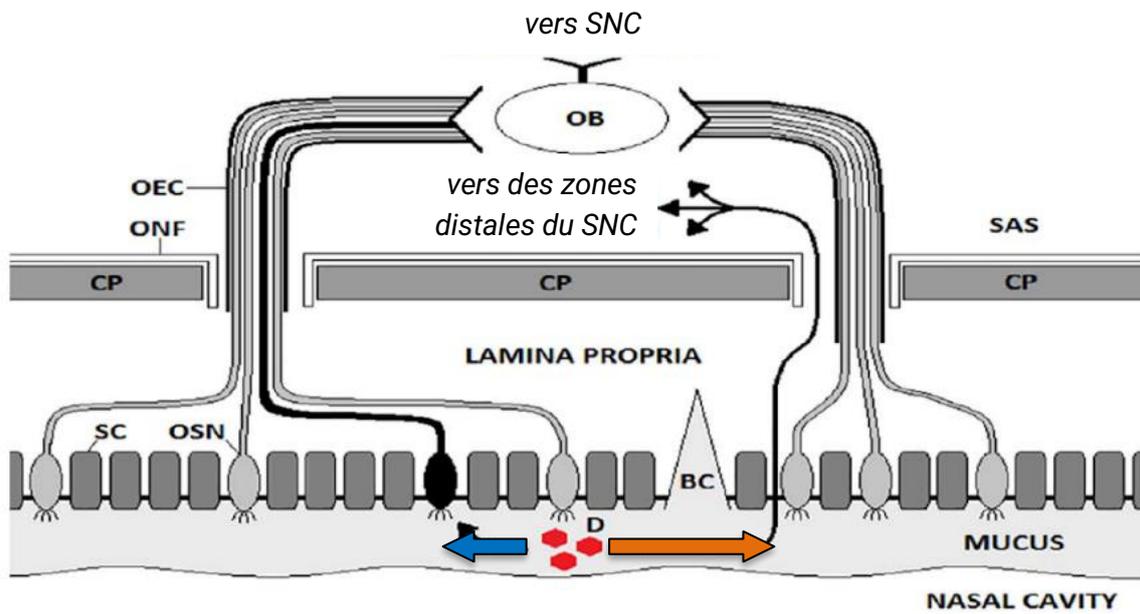
Les molécules traversent l'épithélium par les jonctions serrées entre les cellules sustentaculaires (cellules de soutien) ou par les espaces entre les cellules sustentaculaires et les neurones olfactifs [Figure 15 a. et b.] (Crowe et al. 2018). Plus les molécules sont petites, plus elles transitent facilement (Costantino et al. 2007; Musumeci, Bonaccorso, Puglisi 2019). Il existe un haut taux de renouvellement des neurones sensitifs olfactifs qui ont une durée de vie moyenne comprise entre 30 et 60 jours. Le processus de persorption est alors possible. En effet, quand les neurones olfactifs sont renouvelés par apoptose, des canaux se forment au travers des cellules de support ce qui permettrait d'augmenter la perméabilité. Ainsi, de plus grosses molécules voire des cellules pourraient traverser l'épithélium nasal (Crowe et al. 2018). Plusieurs études sur le modèle du rat ont montré que des molécules à haut poids

moléculaire, comme le Nerve Growth Factor (NGF) de 30 kDa (Frey 2nd et al. 2008), l'insuline de 6 kDa (Sigurdsson et al. 1997) ou bien le peptide intestinal vasoactif (VIP) de 3,5 kDa (Gozes et al. 1996), peuvent être transportées rapidement dans le LCS et ainsi exploiter la voie de l'épithélium olfactif comme le font d'autres molécules de plus petit poids moléculaire.

A partir de la lamina propria, les molécules peuvent être absorbées par les vaisseaux sanguins ou les vaisseaux lymphatiques. Mais la plupart des molécules sont transportées vers l'espace périneural entre les CEO et les fibroblastes du nerf olfactif (Renner, Frey, Hanson 2012; Faber 1937; Crowe et al. 2018) [Figure 15 c.]. Les molécules atteignent finalement le LCS de l'espace sous-arachnoïdien qui est dans la continuité des fluides extracellulaires de la lamina propria (Falcone et al. 2014).

ii. Le transport intracellulaire ou voie intraneuronale

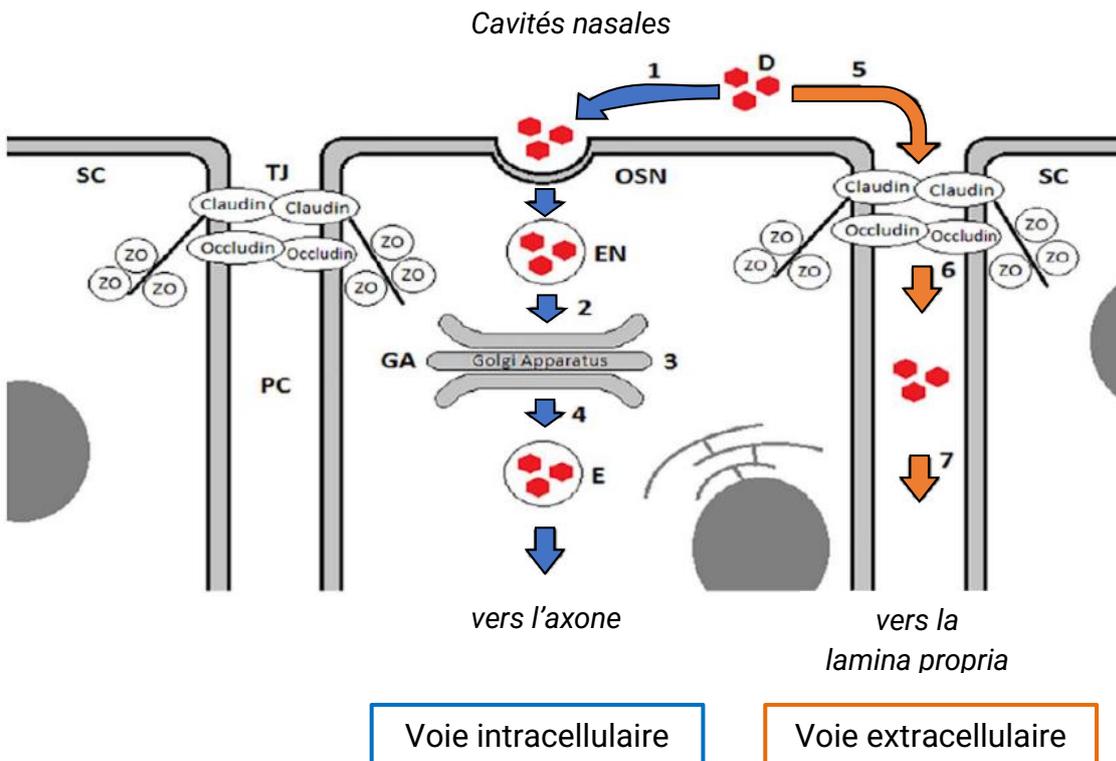
Le transport intracellulaire est lent (environ 24 heures pour atteindre le SNC). Il concerne les petites molécules lipophiliques et les molécules possédant un récepteur sur les neurones olfactifs. Les molécules pénètrent dans les neurones olfactifs et trigéminaux par endocytose [Figure 15 b.] (Crowe et al. 2018). Elles sont transportées dans des exosomes, le long des axones des neurones sensoriels olfactifs, vers le BO. Une fois dans le BO, les exosomes sortent par exocytose et peuvent se distribuer dans le SNC [Figure 15 c.] (Crowe et al. 2018).



Voie intracellulaire

Voie extracellulaire

Figure 15 a - Voies intracellulaires et extracellulaires lors d'une administration intranasale de molécules visant le SNC.



Voie intracellulaire

Voie extracellulaire

Figure 15 b - Premières étapes des mécanismes intracellulaires et extracellulaires lors du transport des molécules administrées par voie intranasale, vers le SNC.

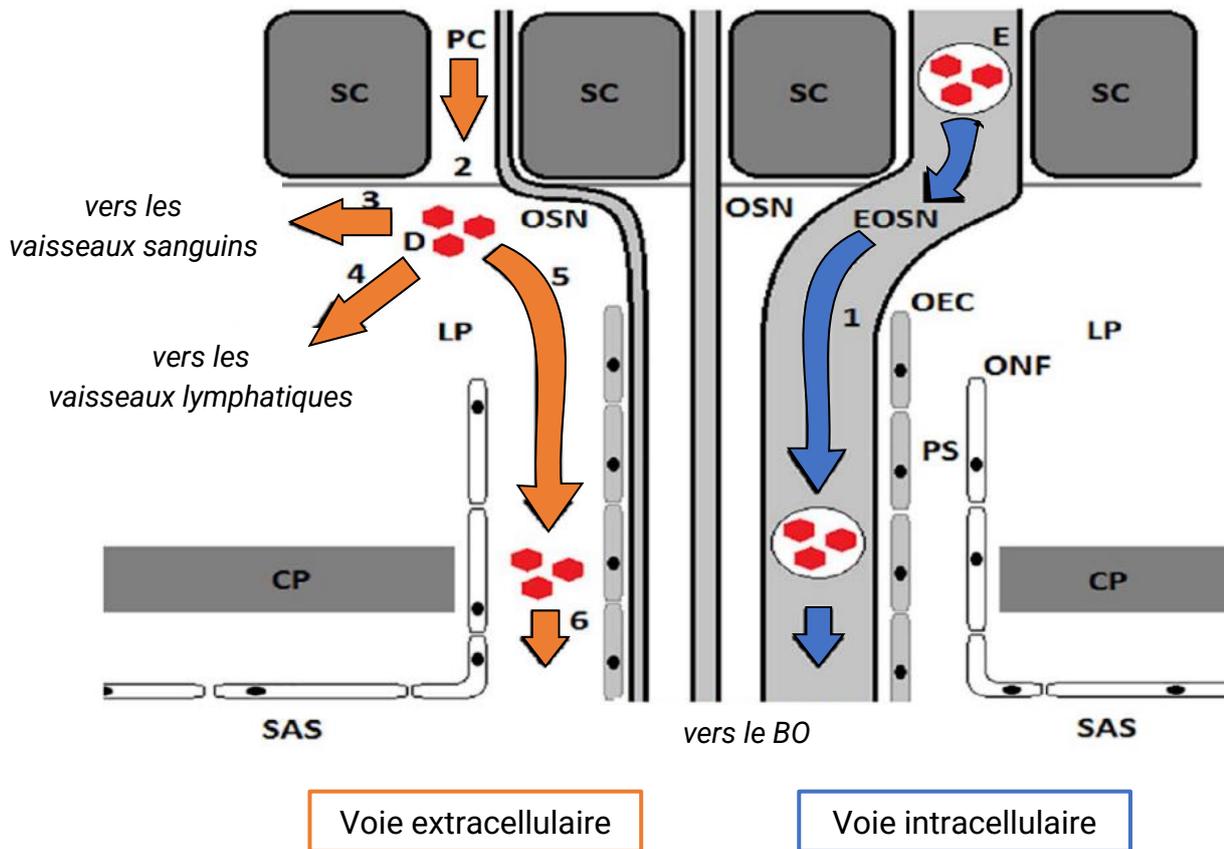


Figure 15 c - Dernières étapes des mécanismes intracellulaires et extracellulaires lors du transport des molécules administrées par voie intranasale, vers le SNC.

Légende : SC = cellules de support ; OSN = neurones sensoriels olfactifs ; BC = capsule de Bowman sécrétant du mucus ; CP = lame criblée ; OEC = cellules engainantes olfactives ; ONF = fibroblastes du nerf olfactif ; SAS = espace sous-arachnoïdien ; OB = bulbe olfactif ; D = molécule du spray intranasal ; EN = endosome ; GA = appareil de Golgi ; E = exosome contenant les molécules du spray nasal ; PC = espace paracellulaire ; TJ = jonction serrée ; ZO = zone occludine de la jonction serrée ; EOSN = axones des neurones sensoriels olfactifs élargis ; PS = espace périneural.

Figure 15 - Mécanismes de transport cellulaire vers le SNC après une administration intranasale (d'après T.P. Crowe et al 2018)

La voie du nerf olfactif permet ainsi d'atteindre le SNC directement et rapidement tout en évitant les effets secondaires pouvant être attribués à la voie systémique. Ainsi, la cible de la solution instillée est la région olfactive où se trouvent les terminaisons du nerf olfactif. Par la suite, nous allons nous limiter à cette région et décrire plus finement les mécanismes de transport de la molécule depuis ces terminaisons nerveuses jusqu'au SNC. La majorité des études publiées ont démontré la présence de fortes concentrations dans le SNC immédiatement ou dans l'heure suivant l'administration IN de molécules, ce qui est cohérent avec des mécanismes de transport extracellulaire.

4. Distribution des molécules dans le SNC

Une fois l'os ethmoïde traversé, les molécules du spray intranasal atteignent le SNC. L'expérience menée par l'équipe de Thorne chez le rat a montré que les régions où l'on retrouve les plus fortes concentrations d'IGF1 radiomarqué se situent (Thorne et al. 2004) :

- dans la partie rostrale de l'encéphale, notamment dans le BO (mais aussi les noyaux olfactifs antérieurs et le cortex piriforme)
- au niveau du nerf trijumeau et dans les zones avoisinant l'entrée de ce nerf dans le tronc cérébral (tronc cérébral et moelle spinale cervicale).

Ceci peut s'expliquer par le fait que les molécules traversant l'épithélium olfactif empruntent la voie du nerf olfactif pour atteindre les régions rostrales de l'encéphale ; et celles traversant l'épithélium respiratoire empruntent la voie du nerf trijumeau pour atteindre les régions caudales de l'encéphale (Dhuria, Hanson, Frey 2010).

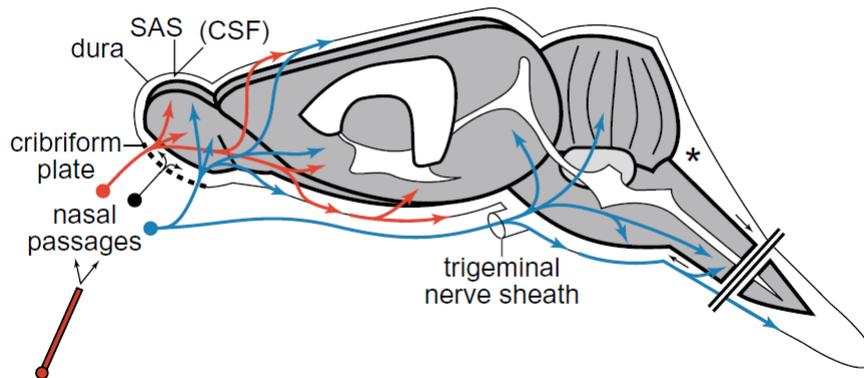


Figure 16 - Voies du nerf olfactif (en rouge) et du nerf trijumeau (en bleu), chez le rat (Thorne et al. 2004) ; SAS = espace sous-arachnoïdien ; CSF = LCS.

L'équipe de Thorne a également prouvé qu'un gradient de concentration décroissant existait depuis les aires cérébrales où les concentrations étaient les plus élevées : dans la direction caudale depuis le BO, dans toutes les directions depuis le tronc cérébral.

Les molécules atteignent finalement l'ensemble de l'encéphale mais en concentration moindre : hippocampe, amygdale, colliculus supérieur, cortex orbital, cervelet, cortex moteur, thalamus, hypothalamus...

Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études concernant d'autres protéines (Falcone et al. 2014; Frey 2nd et al. 2008). A chaque fois, les molécules étaient retrouvées dans le SNC quelques minutes après l'administration IN (concordant avec les voies directes extracellulaires des nerfs olfactif et trijumeau), intactes (i.e. elles conservent leur activité biologique), en concentration plus fortes dans les régions rostrales et caudales mais toutefois présentes dans l'ensemble de l'encéphale. Les molécules baigneraient dans le LCS, permettant ainsi la diffusion à l'ensemble de l'encéphale grâce aux mouvements Browniens du LCS (pas suffisants seuls), au "bulk flow"³ dans les espaces périvasculaires, et à la pompe périvasculaire (cf. Figure 5, schéma représentant la circulation du LCS). La quantité de LCS formée est de 0,05 ml/minute chez le chien (Deniset 2007). Il est renouvelé en permanence ce qui contribue à l'élimination des molécules administrées par la voie nasale. Par exemple, l'albumine subit progressivement une clairance dans toutes les régions du cerveau, pour être totalement éliminées de toutes les régions cérébrales au bout de 4

³ approche classique de la circulation lente passive du LCS depuis les sites de sécrétions jusqu'aux sites de résorption, liée au gradient de pression présent dans la boîte crânienne

heures (Falcone et al. 2014). Toutes les études ne sont pas d'accord sur la présence des protéines dans le LCS. Cela pourrait dépendre de la protéine considérée.

De plus, le flux migratoire rostral (RMS) aurait un rôle important dans la distribution des molécules à l'ensemble du SNC (cf. Partie I, V, 1.). Dans une étude menée par l'équipe de R.A. Scranton en 2011 (Scranton et al. 2011), le RMS a été supprimé chez la souris ce qui a entraîné une réduction significative de la distribution de molécules à l'ensemble du SNC après administration IN.

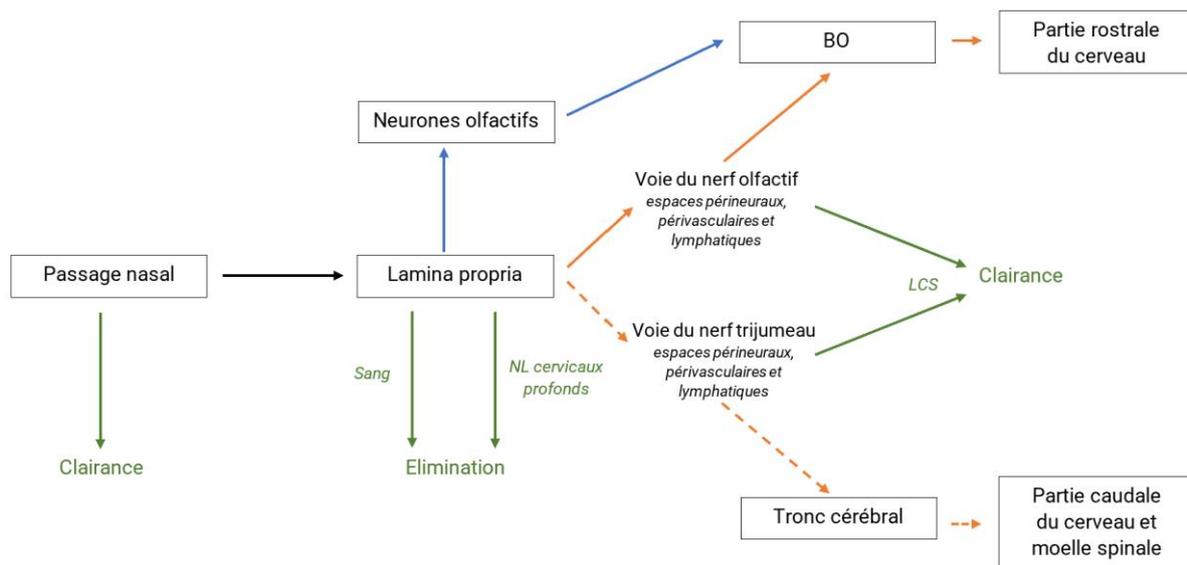


Figure 17 - Trajet des molécules après une administration IN (d'après l'étude de Thorne et al. chez le rat, 2004) ; En orange : voie extracellulaire rapide, passage par les jonctions serrées, entre les CEO et les fibroblastes du nerf olfactif, pour rejoindre le LCS dans l'espace sous-arachnoïdien. Les molécules diffusent dans l'ensemble de l'encéphale via le LCS, notamment grâce au « bulk flow ». ; En bleu : voie intraneuronale lente, par endocytose. ; En vert : élimination par la clairance mucociliaire, par les systèmes sanguin et lymphatique et par le renouvellement du LCS. ; La voie du nerf trijumeau minoritaire est représentée en pointillés.

II. Avantages et inconvénients de la voie intranasale

1. Paramètres biologiques des cavités nasales

Les molécules administrées par la voie intranasale ne transitent pas dans les voies digestives et systémiques. Elles ne sont donc pas dégradées lors du métabolisme de premier passage digestif ou hépatique. De plus, les effets secondaires liés au passage systémique sont évités.

Les macromolécules ne peuvent ni traverser la BHE, ni traverser les muqueuses. Cependant, les caractéristiques de la muqueuse olfactive et la présence des terminaisons des nerfs olfactifs (cf. supra) ouvrent une voie d'accès direct à ces macromolécules vers le SNC.

Le mucus, produit dans les glandes de Bowman (cf. Partie II, I.1.b.), recouvre la muqueuse nasale. Il a un rôle de protection contre l'entrée de poussières et pathogènes dans l'organisme et contre la dessiccation. La composition du mucus varie selon la région des cavités nasales concernée (Ugwoke, Verbeke, Kinget 2001). Il est dense et visqueux dans la région olfactive, ce qui permettrait de capturer la substance administrée et ainsi de prolonger son temps de résidence pour faciliter son transport vers le SNC. Cependant, la clairance mucociliaire contribue à éliminer les substances administrées IN, même si dans la région olfactive le mucus est plutôt stationnaire et est renouvelé toutes les 20 minutes environ (Mathison, Nagilla, Kompella 1998). Le mucus contient également des enzymes qui peuvent dégrader les protéines administrées (Ugwoke, Verbeke, Kinget 2001).

La lamina propria, présente sur les aspects basolatéraux des différentes régions des cavités nasales, contient de nombreux vaisseaux sanguins et canaux lymphatiques. Une partie des molécules pourraient donc être éliminées par les voies systémiques et lymphatiques (Thorne et al. 2004).

Ainsi, une barrière protège les cavités nasales dans le but d'éliminer agents pathogènes et poussières. Une petite part des molécules administrées par voie IN seulement atteint le SNC (moins de 1% (Agrawal et al. 2018)). Cependant, des études menées chez le rat ont montré que l'administration IN du facteur de croissance Nerve

Growth Factor (NGF) permet d'obtenir des concentrations cérébrales supérieures au NGF endogène.

De nouvelles technologies sont à l'étude pour prolonger le temps de résidence, faciliter la perméabilité et conserver l'intégrité des molécules administrées par voie IN : inhibiteurs des enzymes (Morimoto et al. 1991), polymères mucoadhésifs (Ugwoke et al. 1999), formulations visqueuses, gels (Aderibigbe 2018), encapsulation (Agrawal et al. 2018), amélioration de la perméabilité. Le chitosane est l'une des molécules les plus étudiées actuellement car il présente des propriétés muco-adhésives intéressantes permettant d'augmenter le temps de résidence des solutions IN (Casettari, Illum 2014). En effet, la biodisponibilité du NGF serait multipliée par 14 quand il est administrée IN avec du chitosane chez le rat (Vaka et al. 2009).

Cependant, le temps de résidence prolongé pourrait favoriser les transports intracellulaires et/ou systémique au détriment du transport extracellulaire direct que l'on attend ici (Mistry et al. 2009).

2. Paramètres physicochimiques du spray intranasal

La solution doit remplir certaines conditions physicochimiques pour que les molécules passent la barrière nasale. Elle ne doit pas nuire à l'intégrité de la muqueuse nasale et au bien-être de l'animal. Les risques de l'administration IN répétée sont une irritation et potentiellement une toxicité nasomucosale pour des formulations plus concentrées.

La solution doit être déposée en profondeur au niveau de l'épithélium olfactif. Si ce n'est pas le cas, elle peut s'écouler par les narines et la bouche. Le matériel utilisé doit donc permettre la formation de particules suffisamment fines pour atteindre l'épithélium olfactif mais plus grandes que 10 μm afin qu'elles soient déposées au sein du tractus respiratoire supérieur. En-dessous de 5 μm , elles sont inhalées (vers les poumons), et sous 0,5 μm elles sont exhalées (Ugwoke, Verbeke, Kinget 2001). Une formulation visqueuse permet d'augmenter le temps de contact et donc d'améliorer la perméabilité. Les molécules hydrophiles sont plus solubles mais plus elles sont hydrophiles plus leur biodisponibilité diminue. Aussi, les molécules très lipophiles seront davantage éliminées par la clairance mucociliaire (Arora, Sharma, Garg 2002).

La méthode d'administration IN a l'avantage d'être rapide, facile et non invasive. Cependant, des pertes sont possibles et la région olfactive peut ne pas être atteinte en cas de mauvaise manipulation.

3. Paramètres relatifs au chien et à son environnement

Notre étude porte sur l'administration IN chez des chiens. Les morphologies faciales et les longueurs des cavités nasales peuvent varier beaucoup. On retrouve des chiens dolichocéphales (au museau allongé), normocéphales (au museau carré) et brachycéphales (au museau écrasé). Des difficultés d'administration pourraient être rencontrées avec les chiens appartenant à cette dernière catégorie, notamment à causes de narines trop étroites.

De plus, une éventuelle pathologie concomitante pourrait empêcher la bonne administration du spray, comme une rhinite ou des saignements par exemple.

Enfin, l'environnement peut être pris en compte. La température et l'humidité notamment peuvent modifier les caractéristiques de la solution administrées. La clairance mucociliaire augmente avec la température (Arora, Sharma, Garg 2002).

III. Choix d'un facteur de croissance capable de reconstruction du tissu nerveux lésé lors d'un traumatisme crânien

De nombreuses études se sont intéressées à la voie IN car celle-ci permet d'administrer directement des molécules au SNC, dans des cas de maladies neurodégénératives, de neuroinflammation, de traumatismes crâniens, d'AVC ou encore d'épilepsie. Les molécules d'intérêts sont diverses : facteurs de croissance, hormones, vitamines et leurs métabolites, cytokines, immunosuppresseurs, cellules souches, etc... (Rhea et al. 2020; Illum 2004). Certaines molécules ont pu être testées au travers d'essais cliniques chez l'Homme.

1. Propriétés du facteur de croissance, utilisable par la voie intranasale

Lors d'un traumatisme crânien, le tissu cérébral est lésé. La lésion concerne le parenchyme cérébral donc les cellules nerveuses (cellules neuronales, cellules gliales) mais aussi les vaisseaux sanguins cérébraux qui irriguent les cellules nerveuses.

Ainsi, dans l'idéal, le facteur de croissance utilisé devrait pouvoir :

- contribuer à la neurogenèse et à l'angiogenèse,
- réduire la taille de la lésion

- avoir un effet neuroprotecteur
- avoir un effet anti-inflammatoire
- participer à la myélinisation des neurones.

De plus, le facteur de croissance sera administré dans les cavités nasales et ne devra donc pas porter atteinte à l'intégrité de la muqueuse nasale ni avoir des effets secondaires systémiques (par exemple, atteinte de la fonction hématopoïétique rendant le sang plus visqueux, non compatible avec la circulation sanguine cérébrale). Cependant, un niveau d'inflammation local minimal, limité à la muqueuse nasale, sera toléré, notamment lié à l'utilisation quotidienne du spray.

Les facteurs de croissance candidats doivent avoir déjà été étudiés dans un contexte d'atteinte cérébrale et posséder les propriétés citées précédemment, présentant ainsi :

- une action sur les cellules endothéliales pour renouveler les vaisseaux sanguins (angiogenèse) et ainsi permettre de retrouver un apport suffisant en gaz et nutriments au tissu cérébral par une bonne vascularisation cérébrale. Ceci permettrait de prévenir l'aggravation de la lésion.
- une action sur les cellules neuronales pour reconstruire le tissu cérébral suite à la lésion. Ces facteurs de croissance permettraient la prolifération et la migration des cellules nerveuses pour « réparer » la lésion (neurogenèse).
- une action sur les cellules gliales : les oligodendrocytes pour la myélinisation des axones, les astrocytes pour le bon fonctionnement des neurones, les cellules microgliales pour éliminer les cellules mortes.

Les facteurs de croissance administrés IN lors d'atteinte du SNC sont répertoriés en annexe 1.

Notre choix s'est porté sur le Nerve Growth Factor (NGF). En effet, le NGF serait bénéfique à plusieurs niveaux : il participe à la neurogenèse, il est neuroprotecteur (i.e. évite la mort neuronale et améliore les mécanismes de protection endogène), il a un rôle anti-inflammatoire et permet au final de réduire la taille des lésions (Vaka et al. 2009 ; De Rosa et al. 2005 ; Lv et al. 2013 ; Chiaretti et al. 2020 ; 2017 ; Manni et al. 2013). De plus, le NGF se distribue à l'ensemble de l'encéphale (Frey 2nd et al. 2008). D'après une étude sur l'ischémie cérébrale focale chez le rat (Zhu et al. 2011), le NGF

améliore la survie des cellules nouvellement générées dans le striatum ipsilatéral et la Zone Sous-Ventriculaire (ZSV). Une autre étude encore (Lv et al. 2013) a prouvé que le NGF atténue l'œdème et a des propriétés anti-inflammatoires et anti-apoptotiques suite au traumatisme crânien provoqué chez le rat. Enfin, des essais cliniques ont été menés chez des patients humains souffrant d'atteintes neurologiques (traumatisme crânien, AVC, méningite, démence) (Chiaretti et al. 2017; 2020; de Bellis, de Bellis, Aloe 2018).

2. Le Nerve Growth Factor

a) Propriétés physiques et biologiques du Nerve Growth Factor endogène

Le Nerve Growth Factor (NGF) est une glycoprotéine de la famille des neurotrophines, ensemble de facteurs trophiques du système nerveux qui influencent la survie et la mort des cellules neuronales et non neuronales. Il a un poids moléculaire de 30 kDa. Il est composé de 3 sous-unités : la sous-unité alpha dont la fonction est inconnue, la sous-unité gamma à activité protéasique et la sous-unité bêta qui est la forme biologiquement active du NGF et qui nous intéresse ici (Niewiadomska, Mietelska-Porowska, Mazurkiewicz 2011).

Le NGF endogène est synthétisé à partir d'un précurseur, le pro-NGF. Le NGF est synthétisé et sécrété par les neurones du cortex et de l'hippocampe. Son expression est régulée par l'activité neuronale. Elle est augmentée lors de neurotransmissions glutamatergiques et cholinergique. Elle est diminuée lors de neurotransmissions GABAergiques. Le NGF est aussi synthétisé, en moindre mesure, par les cellules gliales (astrocytes et microglie) et par d'autres types de cellules non nerveuses (cellules du système immunitaire, inflammatoires, épithéliales...). Il est surexprimé lors de lésions tissulaires locales ou lors d'inflammation, en présence de cytokines et de LPS bactériens.

Le NGF ainsi produit est relargué dans les tissus cibles et interagit avec ses récepteurs situés à l'extrémité des axones des neurones cholinergiques du cerveau basal antérieur [Figure 18].

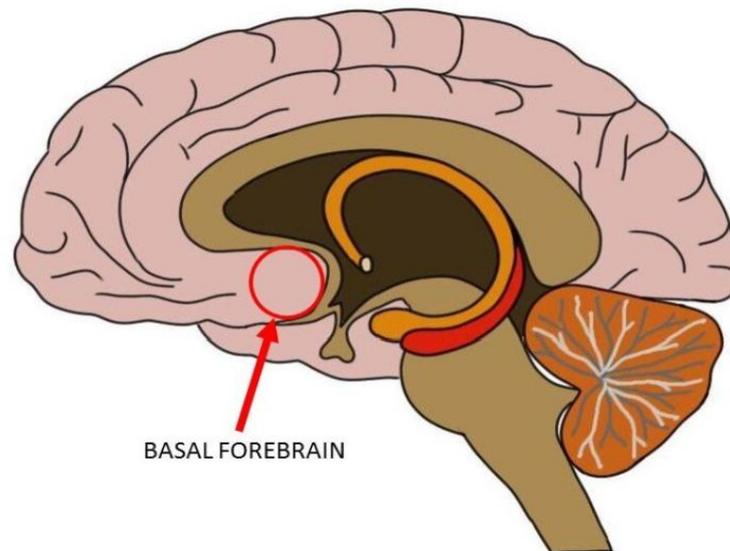


Figure 18 – Schéma représentant l'emplacement du cerveau basal interneur (d'après <https://neuroscientificallychallenged.com/glossary/basal-forebrain>)

Le NGF remplit plusieurs fonctions. Il est capable de stimuler la croissance, la différenciation et le maintien des neurones sympathiques périphériques, des neurones sensoriels et des neurones cholinergiques du cerveau basal antérieur dans le SNC impliqués dans le processus de la mémoire. Il module la neurotransmission. Chez l'individu adulte, il ne contribue pas à la survie neuronale mais il joue un rôle trophique dans le maintien de l'homéostasie et des phénotypes morphologiques des neurones cholinergiques.

Le NGF présente une autre facette. C'est un médiateur des réponses inflammatoires et immunitaires lors de lésions tissulaires et participe donc aux phénomènes douloureux. Des agents analgésiques neutralisant le NGF sont à l'étude dans de nombreux modèles de douleur persistante (Perrot 2014).

Le NGF peut se fixer à plusieurs récepteurs et les réponses sont alors différentes.

Le récepteur TrkA fait partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase. Le NGF s'y lie avec une haute affinité, préférentiellement quand il est sous sa forme mature. Il permet la survie cellulaire.

Le récepteur p75 est un récepteur auquel tous les neurotransmetteurs peuvent se fixer. Le NGF s'y lie avec une faible affinité et entraîne l'apoptose de la cellule. Il participerait cependant à la survie cellulaire lorsqu'il est co-exprimé avec TrkA. Le pro-NGF peut aussi s'y fixer mais déclenche uniquement la voie de la mort cellulaire.

Le récepteur sortiline est un récepteur transmembranaire. Lorsque le NGF ou son précurseur s'y lie, cela déclenche la voie de l'apoptose pour la cellule [Figure 19] (Niewiadomska, Mietelska-Porowska, Mazurkiewicz 2011).

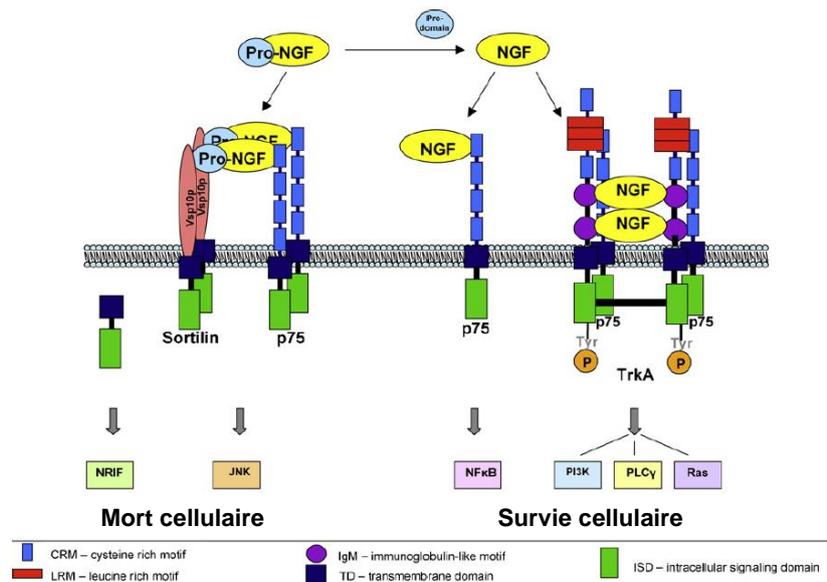


Figure 19 – Réponses cellulaires à la fixation du NGF ou du pro-NGF, d'après Niewiadomska, Mietelska-Porowska, Mazurkiewicz 2011 (NRIF : neurotrophin-receptor-interacting factor ; JNK : c-Jun N-terminal kinases ; NFκB : Nuclear Factor kappa B ; PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase ; PLCγ : phospholipase C-gamma)

Il a été prouvé que dans le cas de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, l'expression des récepteurs TrkA diminue. Aussi, l'expression du récepteur p75 est souvent augmentée dans les cas de neurones dégénérant après une crise d'épilepsie, une ischémie ou un traumatisme crânien. Ces déséquilibres proNGF/mNGF dans les cas d'atteinte du SNC peuvent justifier l'utilisation de NGF exogène dans le but d'utiliser son activité neurotrophique caractérisée par sa très forte affinité avec les récepteurs TrkA (Eftimiadi et al. 2021).

Le NGF est transporté de façon rétrograde sur le cytosquelette. Il est synthétisé puis relargué par les cellules post-synaptiques. Il se fixe ensuite sur ses récepteurs au niveau des terminaisons nerveuses. Il est alors internalisé avec son récepteur dans un endosome appelé "signaling endosome". Celui-ci migre le long de l'axone vers le noyau du neurone, qui reçoit alors un signal influençant la transcription des gènes cibles.

b) Propriétés et avantages de la voie intranasale dans le cas d'un traitement au NGF

Il existe de nombreuses études concernant l'utilisation de NGF dans des cas de maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer (Mitra, Behbahani, Eriksson 2019). Néanmoins, les thérapies par la voie systémique ont échoué. Le NGF présente une faible perméabilité à la BBB, ce qui l'empêche d'agir dans le SNC ; des effets secondaires, comme des douleurs neuropathiques, ont été observés (Thoenen, Sendtner 2002). Des injections intra-cérébro-ventriculaires ont ensuite été envisagées lors d'études menées chez les rongeurs, les primates et l'Homme, afin que le NGF soit au contact direct du SNC (Ferguson et al. 1991; Emmett et al. 1996; Jönhagen et al. 1998). Il améliorait alors les dysfonctionnements cholinergiques observés lors des perturbations de la mémoire liées à l'âge et préservait les neurones cholinergiques de la perte de leur phénotype après un traumatisme crânien sévère en augmentant la synthèse d'acétylcholine-transférase et en prévenant leur atrophie (Holtzman et al. 1996). Cependant, ces protocoles restent invasifs et le risque d'infection est présent, ce qui a motivé les recherches sur l'administration par la voie IN (Eftimiadi et al. 2021)

Une étude menée par Chen et son équipe en 1998 (Chen et al. 1998), sur l'instillation IN de NGF chez des rats, a montré qu'une quantité significative de NGF peut être délivrée au SNC par la voie du nerf olfactif, relativement intact. Le NGF apparaissant rapidement dans le SNC suggère que c'est la voie extraneuronale qui est empruntée.

Une étude portant sur la voie IN (Cattaneo, Capsoni, Paoletti 2008) a également mis en évidence un transport efficace de NGF vers des aires cérébrales pertinentes dans le cas de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, sans avoir pour autant des concentrations élevées dans d'autres régions où l'on sait que le NGF peut induire une réponse douloureuse chez l'Homme.

L'équipe de N. Colitti (Colitti et al. 2022) a réalisé une étude portant sur des rats ayant subi une lésion cérébrale corticale de l'aire motrice. Les rats ont reçu un traitement IN de NGF, sous anesthésie générale, durant 2 périodes de 5 semaines. Ils ont été suivis par des tests sensorimoteurs et de comportement, ainsi que par IRM. Ils ont été sacrifiés 3 mois après la lésion pour effectuer une histologie. Les rats traités avec le NGF IN ont présenté une reconstruction tissulaire avec neurogenèse. Le taux de

reconstruction lésionnelle était de 8,1%. Ce résultat n'est pas meilleur que les taux atteints avec des greffes de cellules souches ou de biomatériaux (reconstruction de 32.5% 4 mois après la lésion dans l'étude de (Le Friec et al. 2017)), mais la technique utilisée reste moins invasive. 19% des neurones présents étaient matures (équivalent au parenchyme normal). Cependant, aucune différence n'a été notée avec le groupe témoin concernant l'angiogenèse et l'inflammation. Le NGF n'a eu aucune conséquence sur la récupération sensorimotrice (ni bénéfique, ni délétère) au cours des cinq premières semaines de traitement. Un traitement de longue durée (cinq semaines) est donc sécuritaire chez le rat. Néanmoins, sur le très long-terme (10 semaines), un retard dans la récupération sensorimotrice a été observé chez les rats traités au NGF comparé au groupe témoin. Il a été émis l'hypothèse que le NGF agit différemment selon la phase physiologique de régénération suite à l'AVC. Durant la période post-AVC à court-terme, les zones péri-lésionnelles régulent positivement les voies de signalisation favorisant le guidage axonal, les réponses des facteurs de croissance, la croissance intracellulaire et le réarrangement du cytosquelette (Li Carmichael Nature Neurosci 2010). Ceci conduisant alors à une croissance axonale (Joy Cell 2019) et à la formation de synapses (Luke Allred Jones Synapse 2004).

c) Résultats d'essais cliniques concernant l'administration IN de NGF

En 2017, l'équipe de Chiaretti (Chiaretti et al. 2017) a publié un article décrivant un essai mené chez un enfant de quatre ans atteint d'état de réveil sans réponse persistant depuis plus de six mois après un traumatisme crânien. L'enfant a reçu un traitement à base de NGF à forte dose par voie intranasale pendant quatre mois (mouse NGF, 0,1 mg/kg pendant 10 jours, 2 fois par jour, 4 cycles répétés à 1 mois d'intervalle). Ont été décrits : une amélioration de l'évaluation fonctionnelle, des études électrophysiologiques et des conditions cliniques ; une amélioration des mouvements volontaires, des mimiques faciales, de la phonation, de la compréhension verbale et de l'attention, de la capacité à pleurer, du réflexe de toux, de la motilité orale ; une amélioration de la capacité à manger et des fonctions urinaires et intestinales. Aucun effet secondaire n'a été observé. L'enfant était suivi par une évaluation fonctionnelle, par imagerie (scanner et IRM) et par une observation de l'amélioration des paramètres cliniques.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale montre une amélioration des lésions cérébrales (réduction de la dilatation ventriculaire, lésions parenchymateuses diminuées de taille, espace sous-arachnoïdal normal) à la fin du traitement. L'évaluation PET-CT⁴ met en évidence une augmentation de l'activité métabolique du glucose.

En 2020, l'équipe de Chiaretti (Chiaretti et al. 2020) publie un nouvel article concernant un traitement basé sur le NGF IN, cette fois-ci chez un enfant atteint d'une méningite à streptocoque du groupe B. L'enfant a reçu 5 traitements mensuels de NGF par voie IN (hr-NGF 0.1 mg/kg, 3 fois par jour pendant 7 jours consécutifs, 5 cycles répétés à 1 mois d'intervalle) à l'aide d'un atomiseur (Mucosal Atomizer Device MAD). Des améliorations significatives concernant les mimiques faciales, l'attention, les réactions motrices, la motilité orale et la capacité à se nourrir ont été décrites. Le réflexe de toux a été rétabli. L'évaluation PET-CT a montré une augmentation de l'activité du métabolisme du glucose à la fin du traitement. Aucuns effets secondaires n'ont été reportés pendant ou après le traitement.

D'autres essais cliniques ont été entamés chez l'Homme par l'équipe de X. Liu. Suite à un traumatisme crânien (*Effects of Intranasal Nerve Growth Factor for Traumatic Brain Injury, Xinfeng Liu, Jinling Hospital, China*⁵) ou suite à un AVC ischémique aigu (*Effects of Intranasal Nerve Growth Factor for Acute Ischemic Stroke, Xinfeng Liu, Jinling Hospital, China*⁶), les patients ont reçu un traitement IN de NGF ou un placebo pendant deux semaines. Aucun résultat n'a été publié ce jour.

L'examen complémentaire de choix en neuroimagerie est l'Imagerie par Résonance Magnétique. Elle permet de mettre en évidence, en plus des éventuelles fractures, toutes lésions du parenchyme cérébral.

⁴ Positron Emission Tomography - Computed Tomography

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212679?term=intranasal+NGF&draw=2&rank=2>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03686163?term=intranasal+NGF&draw=2&rank=1>

PARTIE III : Formation de l'image par résonance magnétique

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est l'étude des modifications d'aimantation des noyaux d'une substance sous l'action conjointe de deux champs magnétiques : un champ magnétique statique fixe élevé \vec{B}_0 et un champ électromagnétique tournant \vec{B}_1 ou onde radiofréquence (onde RF).

L'imagerie par résonance magnétique est issue du phénomène de RMN, mettant en jeu le mouvement de rotation des protons du noyau de certains atomes placés dans un champ magnétique intense. L'hydrogène joue un rôle primordial en imagerie médicale. En effet, il est un composant majeur de l'organisme puisqu'il représente les deux tiers de ses atomes (notamment par la présence d'eau). L'hydrogène est formé d'un seul proton et possède un moment cinétique intrinsèque (ou spin) fort, permettant un phénomène de résonance très net. Il est donc possible d'obtenir une image par résonance magnétique lorsque le corps est placé dans un champ magnétique intense. Les protons présents dans les tissus sont orientés aléatoirement dans toutes les directions de l'espace. Chaque proton possède un vecteur d'aimantation microscopique $\vec{\mu}$. On définit alors un vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} , résultante de tous les $\vec{\mu}$, nul [Figure 20 a.].

Lorsque le corps est placé dans champ magnétique \vec{B}_0 [Figure 20 b.], les spins s'orientent dans la même direction (par convention l'axe \vec{Oz}). On note $\vec{\omega}_0$ la fréquence de rotation des protons dans le champ \vec{B}_0 , appelée fréquence de Larmor. Le vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} n'est plus nul [Figure 20 c.]. A l'équilibre, \vec{M} est dirigé selon \vec{Oz} et présente donc une composante longitudinale M_z , appelée aimantation longitudinale M_{z0} . Sa composante dans le plan xOy est nulle (pas de composante transversale). On ne peut pas mesurer \vec{M} à l'équilibre car il est trop petit par rapport à \vec{B}_0 . Il faut sortir \vec{M} de sa position d'équilibre, c'est-à-dire le basculer dans le plan xOy , grâce à un deuxième champ magnétique \vec{B}_1 ou l'onde RF émise par une antenne. \vec{B}_1 est caractérisé par la direction et le sens de l'axe \vec{Ox} dans le plan xOy , et une fréquence de rotation $\vec{\omega}_r$ du champ magnétique tournant égale à la fréquence de rotation $\vec{\omega}_0$ des protons dans le champ magnétique \vec{B}_0 . Les deux systèmes entrent alors en résonance. Le vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} va alors tourner à la fois autour de l'axe \vec{Oz} à la fréquence $\vec{\omega}_0$ et autour de l'axe \vec{Ox} à la fréquence $\vec{\omega}_1$. Il y a alors diminution de

la composante longitudinale M_z et augmentation de la composante transversale M_{xy} . Selon la durée de l'impulsion RF, \vec{M} bascule de 90° ou de 180° par rapport à \vec{Oz} [Figure 21].

A l'arrêt de l'impulsion, les protons excités retournent finalement à l'état d'équilibre en émettant une onde captée par l'antenne. Cette phase est la relaxation, caractérisée par un temps de relaxation T_1 (relaxation longitudinale) durant lequel il y a une repousse progressive de M_z , et un temps de relaxation T_2 (relaxation transversale) durant lequel M_{xy} diminue rapidement (Kastler, Vetter, Germain 2011).

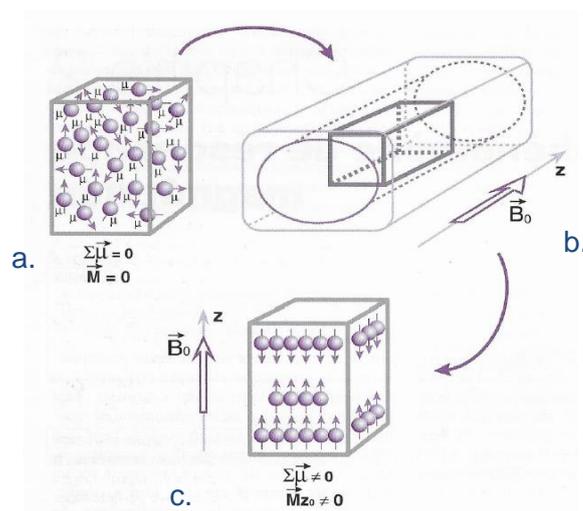


Figure 20 - Effet de l'application d'un champ magnétique \vec{B}_0 (Kastler, Vetter, Germain 2011)

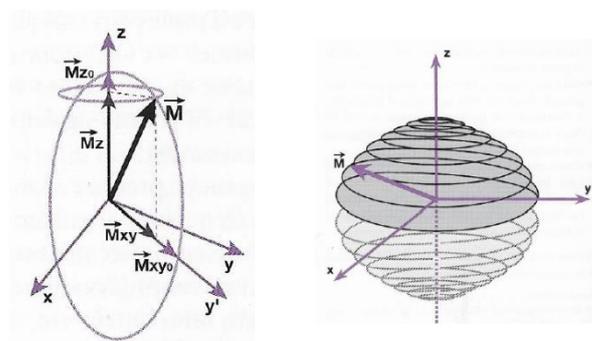


Figure 21- Effet de l'onde RF sur \vec{M} (Kastler, Vetter, Germain 2011)

La relaxation longitudinale suit une loi exponentielle croissante où la constante de temps T_1 est caractéristique d'un tissu. T_1 correspond au temps qu'il faut pour que M_z atteigne 63% de sa valeur d'équilibre après l'arrêt de l'impulsion de 90° [Figure 22].

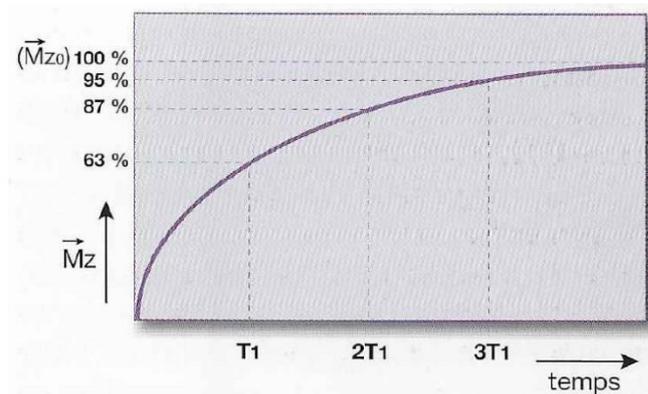


Figure 22 - Courbe exponentielle de repousse de M_z en fonction de T_1 (Kastler, Vetter, Germain 2011)

La relaxation transversale suit une loi de décroissance exponentielle où la constante de temps T_2 est caractéristique du tissu. T_2 correspond au temps qu'il faut pour que M_{xy} ait subi une décroissance de 63% [Figure 23].

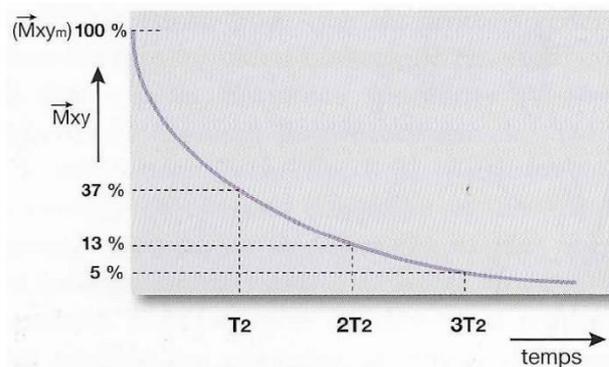


Figure 23 - Courbe de décroissance exponentielle de M_{xy} en fonction de T_2 (Kastler, Vetter, Germain 2011)

La structure moléculaire du tissu, l'état solide ou liquide, la viscosité et la température sont des paramètres qui influencent les valeurs de T_1 et T_2 .

Le temps de répétition TR est l'intervalle séparant deux impulsions de 90° . Pendant la durée TR , l'aimantation longitudinale M_z du tissu repousse selon le temps de relaxation T_1 associé. Ainsi, M_z repousse jusqu'à une certaine valeur durant la période TR avant d'être de nouveau basculée dans le plan transversal xOy avec la nouvelle impulsion de 90° . Si TR est long, M_z atteint son niveau d'équilibre M_{z0} à la fin du cycle ; si TR est

court, la repousse est interrompue avant d'atteindre l'équilibre. Le TR conditionne donc le contraste en T_1 . Plus le TR est court, plus le contraste en T_1 est fort. On dit que la séquence est pondérée en T_1 . Le tissu avec le T_1 le plus court donne le signal le plus élevé.

La séquence spin-écho (SE) permet de s'affranchir des irrégularités du champ magnétique \vec{B}_0 . Le but est d'appliquer une impulsion de 180° , au bout d'un temps $TE/2$ ou demi-temps d'écho, après l'impulsion de 90° , pour inverser le déphasage des spins. Au temps TE (temps d'écho), les spins sont presque⁷ en phase et engendrent un signal d'écho de spin ou spin-écho. TE correspond au temps où on laisse décroître le signal en T_2 avant de le mesurer. Un TE long permet de différencier les tissus par leur T_2 . Plus le TE est long, plus la séquence est pondérée en T_2 . Le tissu avec le T_2 le plus long donne le signal le plus élevé.

Les signaux RMN sont traduits en niveaux de gris et forment les contrastes observés en IRM. Une image noire correspond à un signal faible. Une image blanche correspond à un signal élevé [Tableau 2].

	T1	T2
Air, os compact	Noir (hyposignal)	Noir (hyposignal)
Eau	Noir - gris	Blanc (hypersignal)
Tissus	Gris	Gris
Graisse	Blanc (hypersignal)	Gris clair

Tableau 2 - Signal associé à différentes matières selon une pondération en T_1 ou T_2

⁷ "presque" car on conserve les déphasages dus aux inhomogénéités de champ d'origine moléculaire

PARTIE IV : Protocole expérimental de l'administration intranasale de NGF chez un chien traumatisé crânien

I. Construction du protocole d'administration de NGF par la voie intranasale chez le chien

1. Protocole

Dans l'idéal, pour participer à l'étude, le chien doit avoir subi un traumatisme crânien, sans autres lésions comme une fracture. Il serait préférable que le chien ne soit pas brachycéphale pour éviter la mauvaise distribution de la solution IN, liée à la conformation des cavités nasales et de la face. Le chien devra avoir fini sa croissance.

Un premier examen clinique et neurologique est effectué lors de la première consultation. Cet entretien permet d'expliquer aux propriétaires la façon dont doit être administré le spray. Le chien doit être assis (si possible), la tête inclinée légèrement vers l'arrière. L'instillation est effectuée 1 fois par jour pendant 6 semaines. Le propriétaire changera de narine chaque jour, afin d'éviter une irritation locale provoquée par des administrations trop fréquentes. Le moment de la journée où est instillée la solution dépendra de la disponibilité du propriétaire, mais devra être le même tout au long de l'étude (par exemple, tous les matins à 8h).

Deux IRM seront effectuées, l'une avant et l'autre à la fin du traitement, dans le but d'objectiver l'évolution des lésions cérébrales.

Des examens cliniques et neurologiques tous les 15 jours permettront de suivre l'évolution clinique du chien. Lors de ces consultations, une attention particulière sera portée sur l'état des muqueuses nasales.

A ces examens s'ajoutera un suivi téléphonique hebdomadaire qui permettra aux propriétaires d'évoquer d'éventuels problèmes (difficultés d'administration du spray, baisse d'état général du chien, éternuements répétés, écoulements...).

Tout symptôme entravant la qualité de vie du chien mettra fin au traitement et celui-ci sortira alors de l'étude. Une inflammation légère des cavités nasales sera toutefois tolérée.

Trois groupes de chiens seraient nécessaires [Figure 24]. Le groupe témoin A dans lequel les chiens ne recevront qu'une solution saline par voie intranasale. Les groupe B et C au sein desquels les chiens recevront le spray nasal contenant le facteur de croissance mais selon un schéma différent. Les groupes B et C doivent être randomisés en cross-over et en double-aveugle.

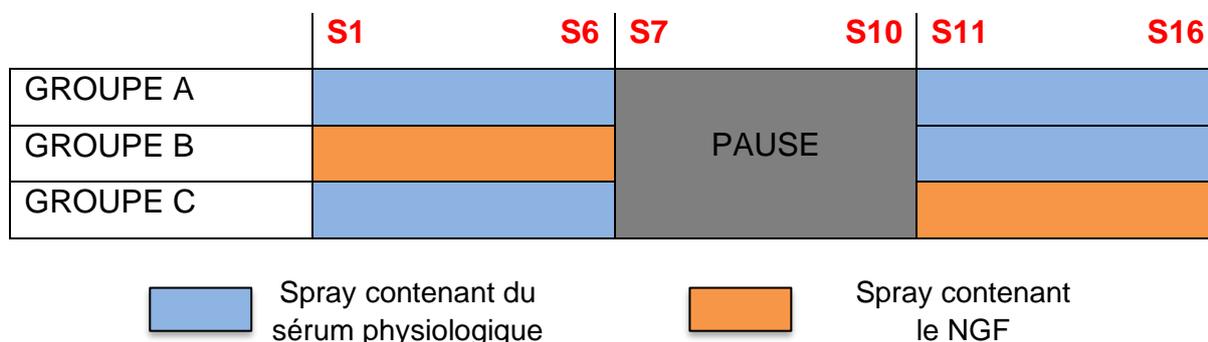


Figure 24 - Schéma du protocole expérimental, en double-aveugle et cross-over

2. Formulation de la solution de NGF

Une solution contenant 9,15 nmol de NGF humain recombinant (rhNGF) a été administrée par voie IN chez des rats anesthésiés dans une étude de Chen et al. en 1998 (Chen et al. 1998). Ils ont reçus 100 µL de cette solution sous forme de gouttes instillées toutes les deux minutes pendant trente minutes, en alternant les narines.

Les concentrations en NGF dans le parenchyme cérébral ont été déterminées par la méthode sandwich ELISA. La concentration maximale en NGF a été observée dans le bulbe olfactif lors de l'administration IN et s'élevait à 3 400 pM. Or, d'après une étude in vitro de Knusel et al. (Knusel et al. 1990), le NGF permet d'augmenter l'activité ChAT (Choline Acétyl Transférase) des cellules cholinergiques à partir d'une concentration de 38 pM. Le NGF serait donc en quantité suffisante pour avoir un effet sur l'activité des cellules nerveuses lors de l'administration IN de 9,15 nmol de NGF chez le rat.

Des doses différentes de NGF IN ont été utilisées selon les études (souris, rat, humain). Les doses correspondantes chez le chien s'étendent de 0,62 µg/kg à 20 µg/kg (Center for Drug Evaluation and Research 2018).

Si la concentration cérébrale en NGF doit être suffisante pour obtenir un effet thérapeutique, elle ne doit pas être trop élevée dans le sang et le LCS pour ne pas

déclencher d'effets secondaires, comme la douleur induite (cf. Partie II., III. 2. a.) [Figure 25 (Cattaneo, Capsoni, Paoletti 2008)].

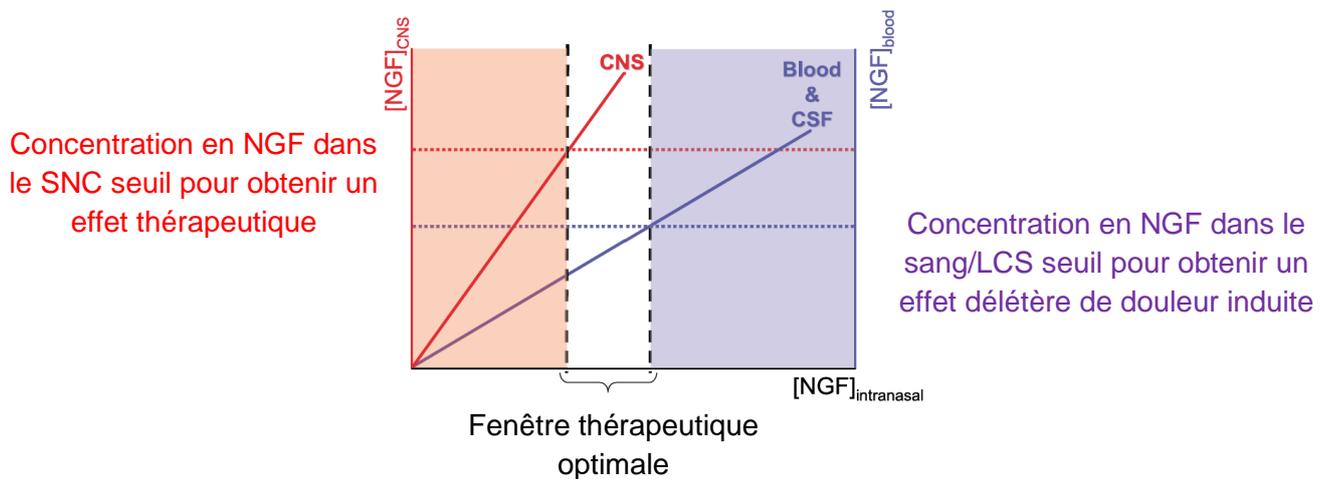


Figure 25 - Fenêtre thérapeutique lors de l'administration IN de NGF (d'après Cattaneo et al. 2008)
 En rouge : concentrations en NGF dans le SNC. En bleu : concentrations en NGF dans le sang et le LCS.
 Ligne pointillée rouge : concentration seuil en NGF dans le SNC pour un effet thérapeutique.
 Ligne pointillée violette : concentration seuil en NGF dans le sang/LCS à partir de laquelle une douleur est induite.

Par ailleurs, les composants de la solution doivent être biocompatibles et ne pas présenter d'odeur agressive.

3. Matériel

Le choix du matériel utilisé pour administrer la solution est important car la solution doit atteindre la région olfactive située dans la portion supérieure des cavités nasales (cf. Partie II, II. 2.). L'applicateur MAD est un dispositif d'atomisation de la muqueuse nasale utilisé en médecine humaine (Association SAFE 2022). Il permet l'administration d'une brume de particules mesurant entre 30 et 100 μm . Il convient ainsi pour une administration IN visant la région olfactive recherchée ici.

II. Suivi du chien : de l'admission aux urgences aux examens complémentaires

1. Prise en charge du chien à son arrivée aux urgences

Le chien traumatisé crânien est pris en charge par les urgences vétérinaires. La réanimation a pour but de maintenir une perfusion cérébrale pour éviter les lésions ischémiques et prévenir l'apparition de lésions secondaires.

D'après la thèse d'exercice vétérinaire de L. Jestin (Jestin 2012), la prise en charge du chien traumatisé crânien, à son arrivée aux urgences, commence par le relevé de l'anamnèse et des commémoratifs auprès des propriétaires. Comme pour tout patient critique, l'évaluation du chien selon la méthode ABC (Airways = voies aériennes libérées, Breathing = fonction respiratoire, Circulation = fonction circulatoire) est effectuée quasi-simultanément avec les mesures et traitements mis en place pour stabiliser l'animal. L'oxygénation et la ventilation du chien sont essentielles pour apporter l'oxygène à l'encéphale. La fluidothérapie à l'aide d'un cristalloïde hypertonique salé permet de corriger l'hypotension et l'hypoperfusion systémique, et favorise ainsi la perfusion cérébrale. L'analgésie est mise en place pour éviter la douleur, le stress et l'agitation qui peuvent aggraver les lésions cérébrales par une augmentation de la PIC. Enfin, d'autres traitements spécifiques peuvent être ajoutés comme des vasopresseurs (dopamine) pour réguler la pression artérielle ou une thérapie hyperosmolaire (mannitol) contre l'œdème cérébral.

Tout au long de cette prise en charge thérapeutique, une attention particulière est portée au monitoring et au nursing du chien.

Une fois le chien stabilisé, le score de Glasgow modifié est calculé (Figure 27). Il permet d'établir un pronostic sur l'état de santé du chien traumatisé crânien. Il peut être réitéré afin de suivre l'évolution neurologique du patient et de mettre en place une thérapie et des règles d'hygiène en conséquence. Des analyses sanguines permettent d'évaluer les répercussions du TC sur l'état général du chien. L'imagerie peut être utilisée, notamment un examen tomodensitométrique pour mettre en évidence fractures, hémorragies... Le scanner est moins sensible que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mais est plus souvent utilisé du fait d'un accès plus facile et d'un coût moindre.

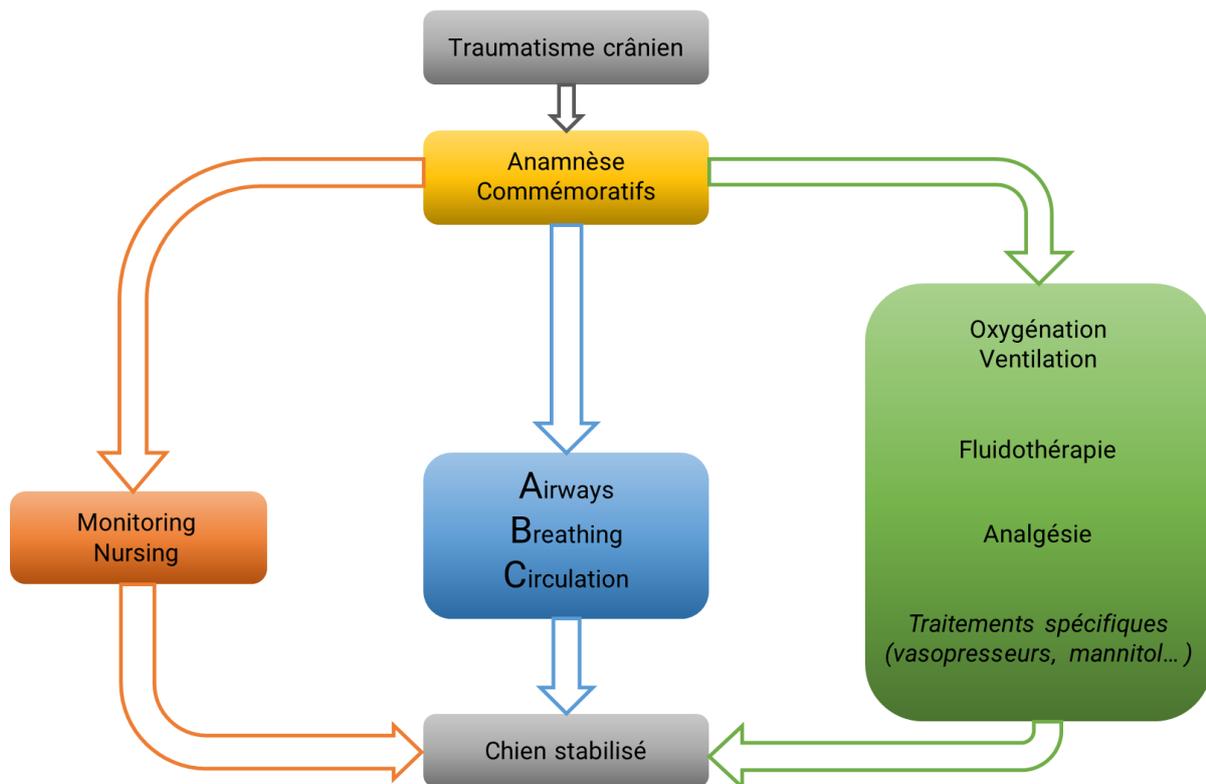


Figure 26 - Prise en charge du chien traumatisé crânien

Une fois le chien inclus dans l'étude, lors de la première consultation, l'anamnèse et les commémoratifs seront pris auprès des propriétaires. Un premier examen clinique général sera mené (état général, examen cardiopulmonaire, palpation abdominale, muqueuses) ainsi qu'un examen neurologique (examen de l'animal à distance en liberté, palpation des membres et du rachis, réactions posturales, réflexes médullaires, examen des nerfs crâniens [Annexe 2]).

Afin d'obtenir des données objectives pour chaque chien entré aux urgences dans un contexte de TC, il est nécessaire de calculer un score de Glasgow modifié [Figure 27]. Il est calculé une fois l'animal stabilisé. Le score de Glasgow modifié permet d'objectiver la sévérité du TC en attribuant une note à 3 paramètres : l'état de conscience, l'activité motrice et les réflexes du tronc cérébral. Plus la note est élevée, plus le pronostic est bon. Des études ont montré qu'un chien avec un SGM de 8 dans les 48 heures suivant l'hospitalisation a une probabilité de survie d'environ 50% (Kuo, Bacek, Taylor 2018).

Note	Etat de conscience	Activité motrice	Réflexes du tronc cérébral
6	Période d'éveil, réceptif à l'environnement	Démarche normale, réflexes médullaires normaux	Réflexes photomoteurs et oculocéphaliques normaux
5	Dépressif, réagit à la stimulation mais de manière inappropriée	Hémi-parésie, tétra-parésie, rigidité de décérébration	Réflexes photomoteurs ralentis et réflexes oculocéphaliques normaux à diminués
4	Stupeur, réagit aux stimuli visuels	Décubitus, rigidité intermittente des extenseurs	Myosis bilatéral aréflexique, réflexes oculocéphaliques diminués voire absents
3	Stupeur, réagit aux stimuli auditifs	Décubitus, rigidité permanente des extenseurs	Myosis bilatéral serré, réflexes oculocéphaliques diminués ou absents
2	Stupeur, réagit aux stimuli nociceptifs répétés	Décubitus, rigidité permanente des extenseurs et opisthotonos	Mydriase unilatéral aréflexique, réflexes oculocéphaliques diminués à absents
1	Coma, ne réagit à aucune stimulation	Décubitus, hypotonie musculaire, réflexes médullaires diminués voire absents	Mydriase bilatérale aréflexique, réflexes oculocéphaliques diminués à absents

Score de Glasgow	Pronostic
3-8	Sombre
9-14	Réservé
15-18	Bon

Figure 27 - Score de Glasgow modifié

Par la suite, ces examens seront répétés tous les 15 jours afin de suivre l'évolution générale et neurologique du chien. Une attention particulière sera portée à l'état des muqueuses nasales pour identifier précocement tout symptôme lié à l'administration fréquente du spray IN : irritation, écoulement, odeur particulière (nécrose)... (Ugwoke, Verbeke, Kinget 2001). Un suivi téléphonique sera mené en plus de façon hebdomadaire.

2. IRM dans le cas de traumatisme crânien

Le chien est disposé en décubitus sternal, tête orientée vers l'anneau. Il est placé sous anesthésie générale.

L'IRM permet d'évaluer les modifications pathologiques du tissu cérébral après un TC. Elle peut être indiquée dans les heures suivant le TC pour évaluer la nécessité ou non d'une intervention chirurgicale et pour établir un pronostic.

Les lésions primaires observables à l'IRM sont les contusions et les hémorragies des tissus intra-axial et extra-axial, et les lésions axonales diffuses du parenchyme cérébral. Les lésions secondaires observables sont les œdèmes, les inflammations et les modifications faisant suite à une augmentation de la pression intracrânienne.

D'après une étude parue en 2015 et menée sur 18 cas de TC chez le CN (Yanai et al. 2015), les séquences pondérées en T2 et FLAIR sont celles qui fournissent le plus d'informations diagnostiques.

L'IRM est également utile pour mettre en évidence un pronostic plus sombre, notamment lors d'un engagement cérébral, une fracture du crâne ou des lésions parenchymateuses étendues.

Les 2 composantes de la phase de relaxation T1 et T2 fournissent des contrastes différents selon les tissus cérébraux. La substance blanche (SB), la substance grise (SG) et le liquide cébrospinal (LCS) ont des temps de relaxation T1 et T2 différents :

- pour les images pondérées en T1 (TR court) : la SB est plus claire que la SG, le LCS présente un hyposignal. Les lésions cérébrales apparaissent en hyposignal du fait de la présence d'eau accompagnant la plupart des phénomènes pathologiques (œdème) [Figure 28, (Renard 2016)]
- pour les images pondérées en T2 (TE long) : la SG est plus claire que la SB, le LCS présente un hypersignal. Pour la même raison qu'en T1, les lésions cérébrales présentent un hypersignal [Figure 29].

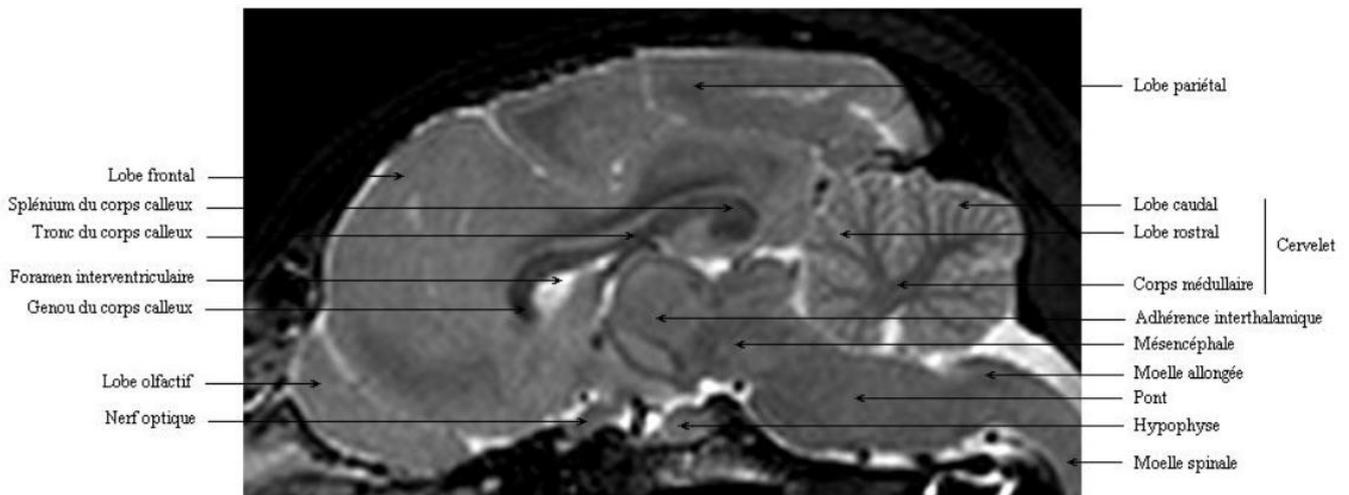


Figure 28 - Coupe médiane d'un cerveau de chien, pondération T1 (d'après la thèse d'exercice vétérinaire de J. Renard 2016)

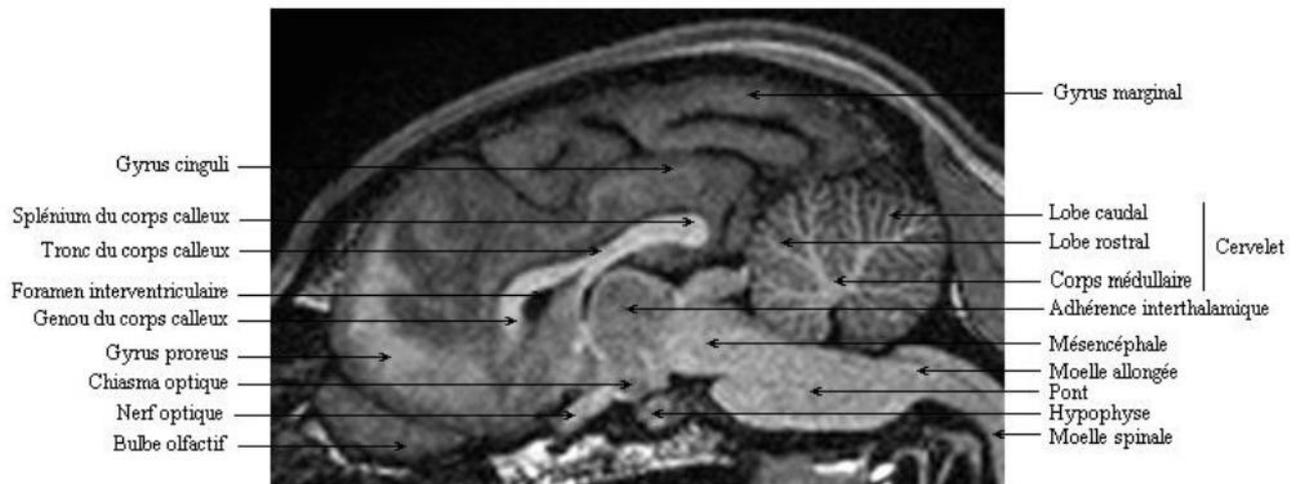


Figure 29 - Coupe médiane d'un cerveau de chien, pondération T2 (d'après la thèse d'exercice vétérinaire de J. Renard 2016)

La séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) supprime le signal provenant du LCS et possède une forte pondération T₂ [Figure 30]. Elle est bien adaptée à l'imagerie cérébrale et notamment pour la détection des lésions localisées à l'interface parenchyme cérébral - LCS. Les lésions de la substance blanche comme les ramollissements (AVC), la démyélinisation inflammatoire (sclérose en plaques) apparaissent hyperintenses. Lors d'atteinte de l'espace sous-arachnoïdien, les sillons sont hyperintenses (par exemple lors d'hémorragie sous-arachnoïdienne).

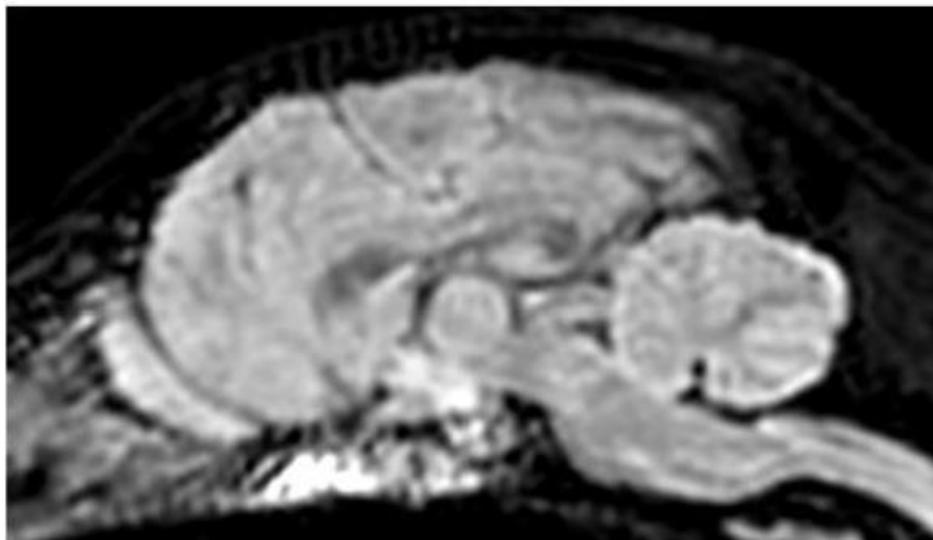


Figure 30 - Coupe médiane du cerveau d'un chien, séquence FLAIR (d'après la thèse d'exercice vétérinaire de J. Renard 2016)

Une étude menée par l'équipe de Beltran en 2014 sur 50 chiens atteints de TC a montré que le pronostic des chiens pouvait être relié à l'IRM cérébral (Beltran et al. 2014). Les lésions observées étaient gradées de I (parenchyme normal) à VI (pronostic le plus sombre) [Figure 31].

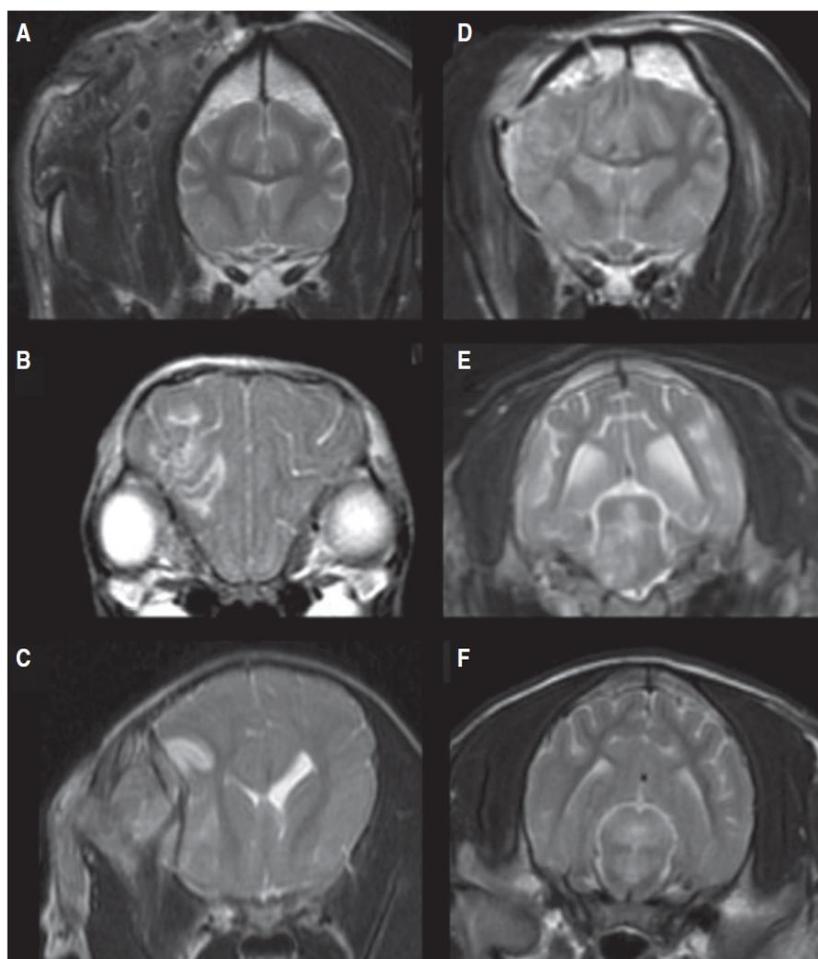


Figure 31 - IRM cérébrale de chiens atteints d'un TC, pondération T_2 (Beltran et al. 2014) ; A : grade I – parenchyme normal ; B : grade II – lésions affectant seulement l'hémisphère cérébral sans déplacement de la ligne médiane ; C : grade III – lésions affectant seulement l'hémisphère cérébral avec déplacement de la ligne médiane ; D : grade IV – lésions affectant le corps calleux, le thalamus ou les noyaux basaux avec ou sans lésions de plus bas grade ; E : grade V – lésions unilatérales du tronc cérébral avec ou sans lésions de plus bas grade ; F : grade VI – lésions bilatérales affectant le tronc cérébral avec ou sans lésions de plus bas grade

3. Autres paramètres de suivi

Il est également possible d'effectuer des analyses sanguines notamment pour suivre l'évolution de la glycémie. En effet, celle-ci est un facteur pronostique de l'état de santé du chien ayant subi un TC : une hyperglycémie reflète une souffrance au niveau cérébral comme un œdème, une acidose ou une altération de la vascularisation cérébrale (Syring, Otto, Drobotz 2001).

D'après une étude de Shaughness et al. en 2020 (Shaughness et al. 2020), l'hyperglycémie chez l'Homme après un TC pourrait être utilisée comme facteur pronostic d'une mauvaise issue neurologique.

On notera que l'hyperglycémie peut être induite par le stress causé par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système nerveux autonome sympathique après un TC.

CONCLUSION

Le traitement par voie intranasale semble être prometteur dans les cas d'atteintes de l'encéphale. Il est facile d'utilisation, peu invasif et a montré des résultats acceptables chez les rongeurs et dans des syndromes neurologiques chez l'enfant. Le Nerve Growth Factor est un facteur de croissance aux propriétés neurogéniques et angiogéniques, il stimule la croissance, la différenciation et le maintien des neurones. Il est envisageable d'étudier son effet sur la réparation des lésions cérébrales lors de traumatisme crânien chez le chien. Un protocole construit sur deux fois six semaines de traitement, en cross-over et double aveugle, sur des chiens de propriétaires, associé à des IRM, nous permettrait d'établir l'efficacité d'un tel traitement. Cependant, des aléas sont à envisager. Le chien souffrant d'un traumatisme crânien présente généralement d'autres lésions, notamment des fractures du crâne ou des cavités nasales. Le saignement des cavités nasales et l'altération des muqueuses peuvent interférer avec le spray intranasal. Il pourrait être difficile de trouver suffisamment de sujets capables d'être inclus dans l'étude pour obtenir des résultats significatifs. Les traumatismes crâniens seuls ne sont pas si fréquents. De plus, les propriétaires pourraient refuser le protocole en raison de l'état de santé de leur chien. De même, l'administration quotidienne d'un spray intranasal demande de l'assiduité et pourrait entraîner des refus d'adhérer au protocole ou des perdus de vue.

Les résultats de cette étude pourront contribuer in fine au développement de traitements humains de maladies neurodégénératives ou bien encore d'accidents vasculaires cérébraux.

BIBLIOGRAPHIE

ADERIBIGBE, Blessing Atim, 2018. In Situ-Based Gels for Nose to Brain Delivery for the Treatment of Neurological Diseases. *Pharmaceutics*. juin 2018. Vol. 10, n° 2, pp. 40. DOI 10.3390/pharmaceutics10020040.

AGRAWAL, Mukta, SARAF, Swarnlata, SARAF, Shailendra, ANTIMISIARIS, Sophia G., CHOUGULE, Mahavir Bhupal, SHOYELE, Sunday A. et ALEXANDER, Amit, 2018. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*. 10 juillet 2018. Vol. 281, pp. 139-177. DOI 10.1016/j.jconrel.2018.05.011.

ALCALÁ-BARRAZA, Sandra R., LEE, Michael S., HANSON, Leah R., MCDONALD, Abby A., FREY, William H. et MCLOON, Linda K., 2010. Intranasal delivery of neurotrophic factors BDNF, CNTF, EPO, and NT-4 to the CNS. *Journal of drug targeting*. avril 2010. Vol. 18, n° 3, pp. 179-190. DOI 10.3109/10611860903318134.

ARORA, Priyanka, SHARMA, Shringi et GARG, Sanjay, 2002. Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discovery Today*. 15 septembre 2002. Vol. 7, n° 18, pp. 967-975. DOI 10.1016/s1359-6446(02)02452-2.

ARVIDSSON, Andreas, COLLIN, Tove, KIRIK, Deniz, KOKAIA, Zaal et LINDVALL, Olle, 2002. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature Medicine*. septembre 2002. Vol. 8, n° 9, pp. 963-970. DOI 10.1038/nm747.

ASSOCIATION SAFE, 2022. Mad. *safe.asso.fr* [en ligne]. 30 juin 2022. [Consulté le 30 juin 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.safe.asso.fr/index.php/218-mad>

BARONE, Robert, 1997. *Anatomie comparée des mammifères domestiques: appareil digestif, appareil respiratoire. Tome 3. Splanchnologie I*. 3e édition. Paris : Vigot. ISBN 978-2-7114-9012-7. A.03.00-BAR-A(3)sex

BARONE, Robert et BORTOLAMI, Ruggero, 2004. *Anatomie comparée des mammifères domestiques: système nerveux central. Tome sixième. Neurologie I*. Paris : Vigot frères. ISBN 978-2-7114-8194-1. M 3255, A.03.00-BAR-A(6)

BARONE, Robert et SIMOENS, Paul, 2010. *Anatomie comparée des mammifères domestiques: système nerveux périphérique, glandes endocrines, esthésiologie. Tome septième. Neurologie II*. 2 éd. revue et mise à jour. Paris : Vigot. ISBN 978-2-7114-0409-4. A.03.00-BAR-A (7) bis

BELTRAN, E., PLATT, S.r., MCCONNELL, J.f., DENNIS, R., KEYS, D.a. et DE RISIO, L., 2014. Prognostic Value of Early Magnetic Resonance Imaging in Dogs after Traumatic Brain Injury: 50 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014. Vol. 28, n° 4, pp. 1256-1262. DOI 10.1111/jvim.12368.

BERSENAS, A, 2019. World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings, Traumatic Brain Injury. *VIN.com* [en ligne]. 10 novembre 2019. [Consulté le 12 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/doc/?id=9382661>

CASSETTARI, Luca et ILLUM, Lisbeth, 2014. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*. 28 septembre 2014. Vol. 190, pp. 189-200. DOI 10.1016/j.jconrel.2014.05.003.

CATTANEO, Antonino, CAPSONI, Simona et PAOLETTI, Francesca, 2008. Towards Non Invasive Nerve Growth Factor Therapies for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janvier 2008. Vol. 15, n° 2, pp. 255-283. DOI 10.3233/JAD-2008-15210.

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, FDA, 2018. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. *U.S. Food and Drug Administration* [en ligne]. 12 janvier 2018. [Consulté le 20 juin 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>

CHEN, Xue-Qing, FAWCETT, John R., RAHMAN, Yueh-Erh, ALA, Thomas A. et FREY II, William H., 1998. Delivery of Nerve Growth Factor to the Brain via the Olfactory Pathway. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. mars 1998. Vol. 1, n° 1, pp. 35-44. DOI 10.3233/jad-1998-1102.

CHIARETTI, Antonio, CONTI, Giorgio, FALSINI, Benedetto, BUONSENSO, Danilo, CRASTI, Matteo, MANNI, Luigi, SOLIGO, Marzia, FANTACCI, Claudia, GENOVESE, Orazio, CALCAGNI, Maria Lucia, DI GIUDA, Daniela, MATTOLI, Maria Vittoria, COCCIOLILLO, Fabrizio, FERRARA, Pietro, RUGGIERO, Antonio, STACCIOLI, Susanna, COLAFATI, Giovanna Stefania et RICCARDI, Riccardo, 2017. Intranasal Nerve Growth Factor administration improves cerebral functions in a child with severe traumatic brain injury: A case report. *Brain Injury*. 2017. Vol. 31, n° 11, pp. 1538-1547. DOI 10.1080/02699052.2017.1376760.

CHIARETTI, Antonio, EFTIMIADI, Gemma, BUONSENSO, Danilo, RENDELI, Claudia, STACCIOLI, Susanna et CONTI, Giorgio, 2020. Intranasal nerve growth factor administration improves neurological outcome after GBS meningitis. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. septembre 2020. Vol. 36, n° 9, pp. 2083-2088. DOI 10.1007/s00381-020-04590-x.

COLITTI, Nina, DESMOULIN, Franck, LE FRIEC, Alice, LABRIJI, Wafae, ROBERT, Lorenne, MICHAUX, Amandine, CONCHOU, Fabrice, CIRILLO, Carla et LOUBINOUX, Isabelle, 2022. Long-Term Intranasal Nerve Growth Factor Treatment Favors Neuron Formation in de novo Brain Tissue. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [en ligne]. 2022. Vol. 16. [Consulté le 25 juillet 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.871532>

COSTANTINO, Henry R, ILLUM, Lisbeth, BRANDT, Gordon, JOHNSON, Paul H et QUAY, Steven C, 2007. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. pp. 24.

CROWE, Tyler P., GREENLEE, M. Heather West, KANTHASAMY, Anumantha G. et HSU, Walter H., 2018. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences*. février 2018. Vol. 195, pp. 44-52. DOI 10.1016/j.lfs.2017.12.025.

DE ROSA, Roberta, GARCIA, Addys Ancheta, BRASCHI, Chiara, CAPSONI, Simona, MAFFEI, Lamberto, BERARDI, Nicoletta et CATTANEO, Antonino, 2005. Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 8 mars 2005. Vol. 102, n° 10, pp. 3811-3816. DOI 10.1073/pnas.0500195102.

DE BELLIS, Alberto, DE BELLIS, Massimo et ALOE, Luigi, 2018. Long-Term Non-Invasive Treatment via Intranasal Administration of Nerve Growth Factor Protects the Human Brain in Frontotemporal Dementia associated with Corticobasal Syndrome: A Pilot Study. *Journal of*

Alzheimer's Disease Reports. 31 mars 2018. Vol. 2, n° 1, pp. 67-77. DOI 10.3233/ADR-180055.

DENISET, Pauline, 2007. *Ponction de liquide cérebrospinal et maladies inflammatoires du système nerveux central : étude rétrospective à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort de 1996 à 2005*. Alfort : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

DHURIA, Shyeilla V., HANSON, Leah R. et FREY, William H., 2010. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. avril 2010. Vol. 99, n° 4, pp. 1654-1673. DOI 10.1002/jps.21924.

DYCE, Keith M., SACK, Wolfgang O. et WENSING, Cornelis Johannes Gerardus, 2010. *Textbook of Veterinary Anatomy*. Saunders/Elsevier. ISBN 978-1-4160-6607-1.

EFTIMIADI, Gemma, SOLIGO, Marzia, MANNI, Luigi, DI GIUDA, Daniela, CALCAGNI, Maria Lucia et CHIARETTI, Antonio, 2021. Topical delivery of nerve growth factor for treatment of ocular and brain disorders. *Neural Regeneration Research*. septembre 2021. Vol. 16, n° 9, pp. 1740-1750. DOI 10.4103/1673-5374.306062.

EMMETT, Caroline J., STEWART, Gregory R., JOHNSON, Randolph M., ASWANI, Shakun P., CHAN, Rebecca L. et JAKEMAN, Lyn B., 1996. Distribution of Radioiodinated Recombinant Human Nerve Growth Factor in Primate Brain Following Intracerebroventricular Infusion. *Experimental Neurology*. 1 août 1996. Vol. 140, n° 2, pp. 151-160. DOI 10.1006/exnr.1996.0125.

FABER, William M., 1937. The nasal mucosa and the subarachnoid space. *American Journal of Anatomy*. 1937. Vol. 62, n° 1, pp. 121-148. DOI 10.1002/aja.1000620106.

FALCONE, Joseph A., SALAMEH, Therese S., YI, Xiang, CORDY, Benjamin J., MORTELL, William G., KABANOV, Alexander V. et BANKS, William A., 2014. Intranasal Administration as a Route for Drug Delivery to the Brain: Evidence for a Unique Pathway for Albumin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. octobre 2014. Vol. 351, n° 1, pp. 54-60. DOI 10.1124/jpet.114.216705.

FERGUSON, Ian A., SCHWEITZER, John B., BARTLETT, Perry F. et JOHNSON JR., Eugene M., 1991. Receptor-mediated retrograde transport in CNS neurons after intraventricular administration of NGF and growth factors. *Journal of Comparative Neurology*. 1991. Vol. 313, n° 4, pp. 680-692. DOI 10.1002/cne.903130411.

FIELD, Pm, LI, Y. et RAISMAN, G., 2003. Ensheathment of the olfactory nerves in the adult rat. *Journal of Neurocytology*. 1 mars 2003. Vol. 32, n° 3, pp. 317-324. DOI 10.1023/B:NEUR.0000010089.37032.48.

FREY 2ND, William, LIU, Jia, CHEN, Xueqing, THORNE, Robert, FAWCETT, John, ALA, Thomas et RAHMAN, Yueh-Erh, 2008. Delivery of 125I-NGF to the Brain via the Olfactory Route. *Drug Delivery*. 27 septembre 2008. Vol. 4, pp. 87-92. DOI 10.3109/10717549709051878.

GOTTLIEB, M et MATUTE, C, 1999. Expression of nerve growth factor in astrocytes of the hippocampal CA1 area following transient forebrain ischemia. *Neuroscience*. 1 juillet 1999. Vol. 91, n° 3, pp. 1027-1034. DOI 10.1016/S0306-4522(98)00612-5.

GOZES, I., BARDEA, A., RESHEF, A., ZAMOSTIANO, R., ZHUKOVSKY, S., RUBINRAUT, S., FRIDKIN, M. et BRENNEMAN, D. E., 1996. Neuroprotective strategy for Alzheimer disease: intranasal administration of a fatty neuropeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 9 janvier 1996. Vol. 93, n° 1, pp. 427-432. DOI 10.1073/pnas.93.1.427.

HANSON, Leah R. et FREY, William H., 2008. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC neuroscience*. 10 décembre 2008. Vol. 9 Suppl 3, pp. S5. DOI 10.1186/1471-2202-9-S3-S5.

HOLTZMAN, David M., SHELDON, R. Ann, JAFFE, Wyatt, CHENG, Yu et FERRIERO, Donna M., 1996. Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic–ischemic injury. *Annals of Neurology*. 1996. Vol. 39, n° 1, pp. 114-122. DOI 10.1002/ana.410390117.

JEAN LEBLANC, Noémie, GURUSWAMY, Revathy et ELALI, Ayman, 2018. Vascular Endothelial Growth Factor Isoform-B Stimulates Neurovascular Repair After Ischemic Stroke by Promoting the Function of Pericytes via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1. *Molecular Neurobiology*. mai 2018. Vol. 55, n° 5, pp. 3611-3626. DOI 10.1007/s12035-017-0478-6.

JESTIN, Laetitia, 2012. *Prise en charge médicale du traumatisme crânien chez les carnivores domestiques*. Thèse d'exercice médecine vétérinaire. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT.

JIANG, Y., WEI, N., LU, T., ZHU, J., XU, G. et LIU, X., 2011. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 13 janvier 2011. Vol. 172, pp. 398-405. DOI 10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.

JÖNHAGEN, Maria Eriksdotter, NORDBERG, Agneta, AMBERLA, Kaarina, BÄCKMAN, Lars, EBENDAL, Ted, MEYERSON, Björn, OLSON, Lars, SEIGER, Åke, SHIGETA, Masahiro, THEODORSSON, Elvar, VIITANEN, Matti, WINBLAD, Bengt et WAHLUND, Lars-Olof, 1998. Intracerebroventricular Infusion of Nerve Growth Factor in Three Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1998. Vol. 9, n° 5, pp. 246-257. DOI 10.1159/000017069.

KASTLER, B., VETTER, D. et GERMAIN, P., 2011. *Comprendre l'IRM, manuel d'auto-apprentissage*. 7ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. ISBN 978-2-294-71044-5.

KNUSEL, B., MICHEL, P. P., SCHWABER, J. S. et HEFTI, F., 1990. Selective and nonselective stimulation of central cholinergic and dopaminergic development in vitro by nerve growth factor, basic fibroblast growth factor, epidermal growth factor, insulin and the insulin-like growth factors I and II. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. février 1990. Vol. 10, n° 2, pp. 558-570.

KUO, Kendon W., BACEK, Lenore M. et TAYLOR, Amanda R., 2018. Head Trauma. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2018. Vol. 48, n° 1, pp. 111-128. DOI 10.1016/j.cvsm.2017.08.005.

LE FRIEC, Alice, SALABERT, Anne-Sophie, DAVOUST, Carole, DEMAÏN, Boris, VIEU, Christophe, VAYSSE, Laurence, PAYOUX, Pierre et LOUBINOX, Isabelle, 2017. Enhancing Plasticity of the Central Nervous System: Drugs, Stem Cell Therapy, and Neuro-Implants. *Neural Plasticity*. 17 décembre 2017. Vol. 2017, pp. e2545736. DOI 10.1155/2017/2545736.

LIOUTAS, Vasileios-Arsenios, ALFARO-MARTINEZ, Freddy, BEDOYA, Francisco, CHUNG, Chen-Chih, PIMENTEL, Daniela A. et NOVAK, Vera, 2015. Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*. août 2015. Vol. 6, n° 4, pp. 264-275. DOI 10.1007/s12975-015-0409-7.

- LIU, X. F., FAWCETT, J. R., THORNE, R. G., DEFOR, T. A. et FREY, W. H., 2001. Intranasal administration of insulin-like growth factor-I bypasses the blood-brain barrier and protects against focal cerebral ischemic damage. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 juin 2001. Vol. 187, n° 1-2, pp. 91-97. DOI 10.1016/s0022-510x(01)00532-9.
- LOCHHEAD, Jeffrey J. et THORNE, Robert G., 2012. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 15 mai 2012. Vol. 64, n° 7, pp. 614-628. DOI 10.1016/j.addr.2011.11.002.
- LORENZINI, Luca, BALDASSARRO, Vito, STANZANI, Agnese et GIARDINO, Luciana, 2021. Nerve Growth Factor: The First Molecule of the Neurotrophin Family. In : *Advances in experimental medicine and biology*. pp. 3-10. ISBN 978-3-030-74045-0.
- LV, Qiushi, FAN, Xinying, XU, Gelin, LIU, Qian, TIAN, Lili, CAI, Xiaoyi, SUN, Wenshan, WANG, Xiaomeng, CAI, Qiankun, BAO, Yuanfei, ZHOU, Lulu, ZHANG, Yao, GE, Liang, GUO, Ruibing et LIU, Xinfeng, 2013. Intranasal delivery of nerve growth factor attenuates aquaporins-4-induced edema following traumatic brain injury in rats. *Brain Research*. 1 février 2013. Vol. 1493, pp. 80-89. DOI 10.1016/j.brainres.2012.11.028.
- MANNI, Luigi, ROCCO, Maria Luisa, BIANCHI, Patrizia, SOLIGO, Marzia, GUARAGNA, Morena, BARBARO, Samuele Paparo et ALOE, Luigi, 2013. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors*. 1 août 2013. Vol. 31, n° 4, pp. 115-122. DOI 10.3109/08977194.2013.804073.
- MATHISON, Sally, NAGILLA, Rakesh et KOMPELLA, Uday B., 1998. Nasal Route for Direct Delivery of Solutes to the Central Nervous System: Fact or Fiction? *Journal of Drug Targeting*. 1 janvier 1998. Vol. 5, n° 6, pp. 415-441. DOI 10.3109/10611869808997870.
- MISTRY, Alpesh, GLUD, Sys Zoffmann, KJEMS, Jørgen, RANDEL, Jens, HOWARD, Kenneth Alan, STOLNIK, Snjezana et ILLUM, Lisbeth, 2009. Effect of physicochemical properties on intranasal nanoparticle transit into murine olfactory epithelium. *Journal of Drug Targeting*. août 2009. Vol. 17, n° 7, pp. 543-552. DOI 10.1080/10611860903055470.
- MITRA, Sumonto, BEHBAHANI, Homira et ERIKSDOTTER, Maria, 2019. Innovative Therapy for Alzheimer's Disease-With Focus on Bidelivery of NGF. *Frontiers in Neuroscience* [en ligne]. 2019. Vol. 13. [Consulté le 29 mars 2021]. DOI 10.3389/fnins.2019.00038. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00038/full>
- MORIMOTO, K., YAMAGUCHI, H., IWAKURA, Y., MIYAZAKI, M., NAKATANI, E., IWAMOTO, T., OHASHI, Y. et NAKAI, Y., 1991. Effects of proteolytic enzyme inhibitors on the nasal absorption of vasopressin and an analogue. *Pharmaceutical Research*. septembre 1991. Vol. 8, n° 9, pp. 1175-1179. DOI 10.1023/a:1015862603939.
- MROZEK, Ségolène, 2017. *Signature biologique de l'agression cérébrale traumatique et hypoxique*. Toulouse : Université Paul Sabatier.
- MUSUMECI, Teresa, BONACCORSO, Angela et PUGLISI, Giovanni, 2019. Epilepsy Disease and Nose-to-Brain Delivery of Polymeric Nanoparticles: An Overview. *Pharmaceutics*. mars 2019. Vol. 11, n° 3, pp. 118. DOI 10.3390/pharmaceutics11030118.
- NIEWIADOMSKA, Grazyna, MIETELSKA-POROWSKA, Anna et MAZURKIEWICZ, Marcin, 2011. The cholinergic system, nerve growth factor and the cytoskeleton. *Behavioural Brain Research*. 10 août 2011. Vol. 221, n° 2, pp. 515-526. DOI 10.1016/j.bbr.2010.02.024.
- OSTANIN, A., DAVYDOVA, M., STAROSTINA, N., SAKHNO, L., SHEVELA, E. et CHERNYKH, Elena, 2018. Intranasal inhalations of bioactive factors produced by M2

- macrophages in the treatment of patients with organic brain syndrome. *Medical Immunology (Russia)*. 25 juin 2018. Vol. 20, pp. 577-588. DOI 10.15789/1563-0625-2018-4-577-588.
- PERROT, S, 2014. Les anti-NGF : enfin une biothérapie de la douleur ? . 2014. pp. 2.
- PIQUARD, Anne-Laure, 2011. *L'olfaction canine et une de ses applications: la recherche d'explosifs en France et dans le monde*. Thèse d'exercice. France : École nationale vétérinaire d'Alfort.
- RENARD, Jade, 2016. *Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (diffusion, spectroscopie) dans l'évaluation du tissu cérébral du chien*. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- RENNER, Dan B., FREY, William H. et HANSON, Leah R., 2012. Intranasal delivery of siRNA to the olfactory bulbs of mice via the olfactory nerve pathway. *Neuroscience Letters*. 4 avril 2012. Vol. 513, n° 2, pp. 193-197. DOI 10.1016/j.neulet.2012.02.037.
- RODRÍGUEZ CRUZ, Yamila, MENGANA TÁMOS, Yuneidys, MUÑOZ CERNUDA, Adriana, SUBIRÓS MARTINES, Nelvis, GONZÁLEZ-QUEVEDO, Alina, SOSA TESTÉ, Iliana et GARCÍA RODRÍGUEZ, Julio César, 2010. Treatment with nasal neuro-EPO improves the neurological, cognitive, and histological state in a gerbil model of focal ischemia. *TheScientificWorldJournal*. 16 novembre 2010. Vol. 10, pp. 2288-2300. DOI 10.1100/tsw.2010.215.
- SANTOS-MORALES, Orestes, DÍAZ-MACHADO, Alina, JIMÉNEZ-RODRÍGUEZ, Daise, POMARES-ITURRALDE, Yaisel, FESTARY-CASANOVAS, Tatiana, GONZÁLEZ-DELGADO, Carlos A., PÉREZ-RODRÍGUEZ, Sonia, ALFONSO-MUÑOZ, Eulalia, VIADA-GONZÁLEZ, Carmen, PIEDRA-SIERRA, Patricia, GARCÍA-GARCÍA, Idrian, AMARO-GONZÁLEZ, Daniel, GARCÍA-RODRÍGUEZ, Julio César, SOSA-TESTÉ, Iliana, LAGARTO-PARRA, Alicia, BARRERO-VIERA, Laura, DAVID-BALDO, Marlene, TAMAYO-RODRÍGUEZ, Maura, RIVERO-VÁZQUEZ, Ivonne, GONZÁLEZ-GAMIZ, Grisel, MARTÍN-TRUJILLO, Alis, RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, Yasmila, LEDO-DE LA LUZ, Ana Alfa, ÁLVAREZ-DELGADO, Maylén, HOWLAND-ÁLVAREZ, Ivón, CRUZ-GÓMEZ, Yolanda, et FOR THE NEUROEPO STUDY GROUP, 2017. Nasal administration of the neuroprotective candidate NeuroEPO to healthy volunteers: a randomized, parallel, open-label safety study. *BMC Neurology*. 4 juillet 2017. Vol. 17, n° 1, pp. 129. DOI 10.1186/s12883-017-0908-0.
- SCRANTON, Robert A., FLETCHER, Lauren, SPRAGUE, Shane, JIMENEZ, David F. et DIGICAYLIOGLU, Murat, 2011. The Rostral Migratory Stream Plays a Key Role in Intranasal Delivery of Drugs into the CNS. *PLoS ONE*. 13 avril 2011. Vol. 6, n° 4, pp. e18711. DOI 10.1371/journal.pone.0018711.
- SHARMA, Diya et HOLLOWAYCHUK, Marie K., 2015. Retrospective evaluation of prognostic indicators in dogs with head trauma: 72 cases (January-March 2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*. octobre 2015. Vol. 25, n° 5, pp. 631-639. DOI 10.1111/vec.12328.
- SHAUGHNESS, Michael, ACS, Deanna, BRABAZON, Fiona, HOCKENBURY, Nicole et BYRNES, Kimberly R., 2020. Role of Insulin in Neurotrauma and Neurodegeneration: A Review. *Frontiers in Neuroscience* [en ligne]. 2020. Vol. 14. [Consulté le 21 avril 2021]. DOI 10.3389/fnins.2020.547175. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.547175/full>
- SIGURDSSON, PÁLI, THORVALDSSON, Tryggvi, GIZURARSON, Sveinbjörn et GUNNARSSON, Eggert, 1997. Olfactory Absorption of Insulin to the Brain. *Drug Delivery*. 1 janvier 1997. Vol. 4, n° 3, pp. 195-200. DOI 10.3109/10717549709051892.

SIMPSON, Stephen A., SYRING, Rebecca et OTTO, Cynthia M., 2009. Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997–2003). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2009. Vol. 19, n° 6, pp. 588-602. DOI 10.1111/j.1476-4431.2009.00468.x.

SORJONEN, D. C., THOMAS, W. B., MYERS, L. J. et COX, N. R., 1991. Radical cerebral cortical resection in dogs. *Progress in veterinary neurology (USA)* [en ligne]. 1991. [Consulté le 12 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Radical+cerebral+cortical+resection+in+dog&author=Sorjonen%2C+D.C.+%28Auburn+University%2C+AL%29&publication_year=1991

SYRING, R. S., OTTO, C. M. et DROBATZ, K. J., 2001. Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 2001. Vol. 218, n° 7, pp. 1124-1129. DOI 10.2460/javma.2001.218.1124.

SYRING, Rebecca S., 2011. Traumatic Brain Injury. In : *Manual of Trauma Management in the Dog and Cat* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 136-156. [Consulté le 12 octobre 2021]. ISBN 978-1-118-78564-5. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118785645.ch7>

THOENEN, Hans et SENDTNER, Michael, 2002. Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches. *Nature Neuroscience*. novembre 2002. Vol. 5 Suppl, pp. 1046-1050. DOI 10.1038/nn938.

THORNE, R. G., EMORY, C. R., ALA, T. A. et FREY, W. H., 1995. Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. *Brain Research*. 18 septembre 1995. Vol. 692, n° 1-2, pp. 278-282. DOI 10.1016/0006-8993(95)00637-6.

THORNE, R. G., PRONK, G. J., PADMANABHAN, V. et FREY, W. H., 2004. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience*. 2004. Vol. 127, n° 2, pp. 481-496. DOI 10.1016/j.neuroscience.2004.05.029.

TROUPEL, T., 2017. *Étude bibliographique du rôle de la barrière hémato-encéphalique dans la physiopathologie des affections ischémiques cérébrales*. Créteil : Faculté de Médecine.

UGWOKE, M. Ikechukwu, SAM, E., MOOTER, G. Van den, VERBEKE, N. et KINGET, R., 1999. Nasal mucoadhesive delivery systems of the anti-parkinsonian drug, apomorphine: influence of drug-loading on in vitro and in vivo release in rabbits. *International journal of pharmaceuticals*. 1999. DOI 10.1016/S0378-5173(99)00018-6.

UGWOKE, Michael Ikechukwu, VERBEKE, Norbert et KINGET, Renaat, 2001. The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2001. Vol. 53, n° 1, pp. 3-22. DOI <https://doi.org/10.1211/0022357011775145>.

VAKA, Siva Ram Kiran, SAMMETA, S. M., DAY, Lainy B. et MURTHY, S. Narasimha, 2009. Delivery of nerve growth factor to brain via intranasal administration and enhancement of brain uptake. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. octobre 2009. Vol. 98, n° 10, pp. 3640-3646. DOI 10.1002/jps.21674.

WANG, Zhao-Lu, CHENG, Song-Ming, MA, Min-Min, MA, Yu-Ping, YANG, Ji-Ping, XU, Ge-Lin et LIU, Xin-Feng, 2008. Intranasally delivered bFGF enhances neurogenesis in adult rats following cerebral ischemia. *Neuroscience Letters*. 28 novembre 2008. Vol. 446, n° 1, pp. 30-35. DOI 10.1016/j.neulet.2008.09.030.

WINNER, Beate, COOPER-KUHN, Christiana M., AIGNER, Robert, WINKLER, Jürgen et KUHN, H. Georg, 2002. Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the

adult rat olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*. 2002. Vol. 16, n° 9, pp. 1681-1689. DOI 10.1046/j.1460-9568.2002.02238.x.

YANAI, Hadar, TAPIA-NIETO, Roberto, CHERUBINI, Giunio B. et CAINE, Abby, 2015. Results of magnetic resonance imaging performed within 48 hours after head trauma in dogs and association with outcome: 18 cases (2007-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 2015. Vol. 246, n° 11, pp. 1222-1229. DOI 10.2460/javma.246.11.1222.

YANG, Ji-Ping, LIU, Huai-Jun, WANG, Zhao-Lu, CHENG, Song-Ming, CHENG, Xi, XU, Ge-Lin et LIU, Xin-Feng, 2009. The dose-effectiveness of intranasal VEGF in treatment of experimental stroke. *Neuroscience Letters*. 25 septembre 2009. Vol. 461, n° 3, pp. 212-216. DOI 10.1016/j.neulet.2009.06.060.

ZHU, Wusheng, CHENG, Songming, XU, Gelin, MA, Minmin, ZHOU, Zhiming, LIU, Dezhi et LIU, Xinfeng, 2011. Intranasal nerve growth factor enhances striatal neurogenesis in adult rats with focal cerebral ischemia. *Drug Delivery*. 1 juillet 2011. Vol. 18, n° 5, pp. 338-343. DOI 10.3109/10717544.2011.557785.

ANNEXES

Annexe 1 - Tableau non exhaustif récapitulant les principaux facteurs de croissance étudiés dans des cas d'atteinte du SNC

Facteurs de croissance	Chez qui	Pour quoi	Résultats	Remarques
Auto-M2 BF (Ostanin et al. 2018) Essais cliniques : ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02957123	Homme (n = 30)	Syndrome Cérébral Organique	Potentiel anti- inflammatoire, anti- apoptotique, neurogénique, angiogénique Aide à la remyélinisation, formation de nouvelles synapses et réparateur des macrophages de types 2 (production de cytokines et facteurs de croissance) Phases 1 et 2 : améliorations neurologique et fonctionnelle des patients, diminution stress et anxiété	Macrophages cultivés pendant 7 jours à partir d'un prélèvement sanguin des patients
BDNF (Alcalá-Barraza et al. 2010) (Jiang et al. 2011)	Rat	Ischémie cérébrale	Anti-inflammatoire Diminution de la perte neuronale et l'apoptose Ne réduit pas significativement le volume de la lésion	
bFGF (Wang et al. 2008)	Rat	Modèle AVC	Récupération comportementale sans diminution de la taille de la lésion Prolifération des cellules progénitrices, mais inhibe fortement la différenciation finale des oligodendrocytes et donc la remyélinisation	
IGF 1 (Liu et al. 2001)	Rat	Ischémie cérébrale focale	Diminution du volume de la lésion Amélioration fonctionnelle, neurologique Neurogenèse, myéline	
Insuline (Lioutas et al. 2015)	Homme	Patients sains ou avec une atteinte cognitive	Amélioration de l'humeur et de la performance dans les tâches cognitives	Nombreux récepteurs à l'insuline dans le SNC (notamment BO, cortex cérébral, cervelet et hippocampe)

<p>NeuroEPO (Rodríguez Cruz et al. 2010)</p> <p>Essais cliniques de sécurité (Santos-Morales et al. 2017)</p>	<p>Gerbille</p> <p>Homme sain (n = 25)</p>	<p>Ischémie focale</p>	<p>Effet neuroprotecteur, amélioration des fonctions neurologiques et cognitives</p> <p>Quelques effets secondaires : maux de tête, irritation nasopharyngée ; mais pas d'effets secondaires sévères</p>	<p>Variant non érythropoïétique de l'EPO → pas de perturbation du flux sanguin causée par une polyglobulie</p>
<p>NGF (Zhu et al. 2011; Lv et al. 2013)</p> <p>Essai clinique : ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01212679</p> <p>Essai clinique : ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03686163</p> <p>Case-report (Chiaretti et al. 2017)</p> <p>Case-report (Chiaretti et al. 2020)</p> <p>Case-report (de Bellis, de Bellis, Aloe 2018)</p>	<p>Rat</p> <p>Homme (n = 106)</p> <p>Homme (n = 106)</p> <p>1 enfant de 4 ans</p> <p>1 enfant</p> <p>2 patients</p>	<p>Ischémie cérébrale focale, TC</p> <p>Traumatisme crânien</p> <p>AVC ischémique aigu</p> <p>Traumatisme crânien</p> <p>Méningite GBS</p> <p>Démence fronto-temporale avec syndrome corticobasal</p>	<p>Neurogenèse, atténuation de l'œdème</p> <p>Phase 2 : résultats non publiés</p> <p>Phase 4 : résultats non publiés</p> <p>Amélioration motrice et cognitive</p> <p>Amélioration motrice et cognitive</p> <p>Déclin cognitif ralenti</p>	
<p>VEGF (Yang et al. 2009; Jean LeBlanc, Guruswamy, ElAli 2018)</p>	<p>Rat</p>	<p>AVC</p>	<p>Amélioration des fonctions neurologique et comportementale</p> <p>Réduction de la taille de la lésion</p> <p>Angiogenèse au niveau des bords de la lésion</p> <p>Anti-inflammatoire</p>	

TABLE 7.1 CRANIAL NERVE EXAMINATION				
Cranial Nerve	Function	How to Test Nerve Function	Normal Response	Signs Associated with Nerve Dysfunction
I Olfactory	Smell	1. Assess for response to different odors	1. Ability to smell	1. Inability to notice or track a scent
II Optic	Vision	1. Visual placing or tracking 2. Menace response (sensory) 3. Pupillary light response (sensory)	1. Places foot onto table without any tactile stimulus 2. Closing of eye 3. Constriction of pupil	1. Impaired visual placing/tracking but normal tactile placing 2. Absent menace response in affected eye 3. Absence of both a direct PLR in the affected eye and a consensual PLR in the contralateral eye
III Oculomotor	1. Pupillary constriction 2. Movement of the globe 3. Elevation of eyelid	1. Pupillary light response (motor) 2. Physiological nystagmus	1. Pupillary constriction 2. Normal tracking of eye from side to side as head is turned	1. Mydriasis 2. Loss of medial tracking when head is turned from side to side 3. Ventrolateral strabismus 4. Ptosis
IV Trochlear	1. Innervates dorsal oblique eye muscle		1. Movement of globe (dorsal oblique muscle)	1. Dorsolateral (rotational) strabismus
V Trigeminal	1. Facial sensation 2. Motor to muscles of mastication	1. Palpebral response (sensory) 2. Corneal reflex (sensory) 3. Open jaw	1. Closing of eye in response to touching the medial/lateral canthus of the eye 2. Closing of eye when cornea is touched 3. Fully closing of jaw when opened	Motor 1. Holds mouth open (no obstruction to closing lower jaw) Sensory 1. No blink in response to tactile stimulus around eye/cornea 2. No recognition or response to upper/lower lip stimulation or stimulation of the mucosa of the nostril
VI Abducens	1. Innervates lateral rectus eye muscle 2. Globe retraction	1. Physiologic nystagmus 2. Corneal reflex	1. Movement of globe laterally (lateral rectus) 2. Globe retraction	1. Medial strabismus 2. Loss of globe retraction

TABLE 7.1
(CONTINUED)

Cranial Nerve	Function	How to Test Nerve Function	Normal Response	Signs Associated with Nerve Dysfunction
VII Facial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Motor to muscles of facial expression 2. Sensation to palate, tongue 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Palpebral, corneal, and menace response (motor) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Blinking of eye 	Motor <ol style="list-style-type: none"> 1. Unable to blink eye 2. Decreased tear production 3. Facial asymmetry (ear droop, widened palpebral fissure)
VIII Vestibulo-cochlear	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hearing 2. Equilibrium 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Response to auditory stimuli 2. Checking for resting or positional nystagmus 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recognition of noise 2. No nystagmus or head tilt 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No recognition of noise 2. Head tilt, nystagmus, ataxia
IX Glossopharyngeal	Motor to the pharyngeal and palatal muscles	Touching the caudal oropharynx	Elevation of the pharynx and contraction of pharyngeal muscles	Dysphagia, lack of gag response.
X Vagus	–	–	–	–
XI Accessory Spinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Assists with cranial movement of the forelimb 	Palpation of muscles	–	Atrophy of the, trapezius, sternocephalic and brachyocephalic muscles
XII Hypoglossal	Movement of the tongue	Visual inspection of tongue; pull on tongue for retraction	–	Difficulty prehending and swallowing food; deviation of tongue; lack of tongue retraction

Résumé :

Le traumatisme crânien est le résultat d'un choc porté à la tête qui provoque des lésions cérébrales. Les dégâts sont aujourd'hui irréversibles et les sujets présentent des séquelles neurologiques parfois graves pouvant interférer avec les gestes du quotidien. L'élaboration d'un spray nasal contenant un facteur de croissance pourrait permettre de reconstruire et/ou de limiter les lésions cérébrales, grâce à ses propriétés neurogéniques, angiogéniques, anti-inflammatoires et pouvant myéliniser les fibres nerveuses et réduire la taille des lésions. Le Nerve Growth Factor semble être un bon candidat. Des études menées chez des rongeurs ont montré que certaines molécules administrées par la voie intranasale pouvaient atteindre directement le système nerveux central en empruntant la voie du nerf olfactif voire du nerf trijumeau, et en évitant ainsi le passage systémique. Le spray intranasal est facile à utiliser et non invasif. Il pourrait être essayé chez le chien ayant subi un traumatisme crânien, dans le but qu'il recouvre un statut neurologique stable et un meilleur confort de vie pour lui et ses propriétaires. Un protocole expérimental est envisagé sur 16 semaines, durant lesquelles des administrations intranasales quotidiennes de NGF seraient effectuées chez des groupes de chiens traumatisés crâniens, randomisé en cross-over et double aveugle. L'Imagerie par Résonance Magnétique, associée aux examens cliniques et neurologiques réguliers, est le meilleur outil pour suivre l'évolution des lésions cérébrales tout au long du protocole et pour définir l'efficacité du facteur de croissance administré par la voie intranasale. Si l'expérience montre l'efficacité des facteurs de croissance empruntant la voie intranasale pour entraver voire résoudre les lésions cérébrales chez le chien traumatisé crânien, on pourrait envisager de développer un traitement sous forme de spray intranasal contre les maladies neurodégénératives ou les accidents vasculaires cérébraux chez l'Homme.

Mots-clés : Facteur de Croissance, Nerve Growth Factor, Intranasal, Traumatisme Crânien, Chien, Imagerie par Résonance Magnétique.

Abstract :

Brain injury is the result of a shock to the head that causes cerebral lesions. Today, damages are irreversible and the victims should have severe neurological sequelae with interference in everyday life. Making a nasal spray containing a growth factor would rebuild and/or limit the cerebral lesions thanks to its neurogenic, angiogenic and anti-inflammatory properties, myelinating the nerve fibers and reducing the size of injuries. The Nerve Growth Factor seems to be the ideal candidate. Studies in rodents showed that some molecules, administrated by the intranasal route, could directly reached the central nervous system using the route of the olfactive nerve, even the trigeminal nerve, by-passing the systemic passage. Using the nasal spray is easy and non-invasive. It could be tested on a dog with a traumatic brain injury, in order to recover a stable neurologic status and a best living comfort for him and his owners. A randomized, cross-over and double-blind experimental protocol is envisaged over 16 weeks, during which daily intranasal administrations of NGF would be carried out to groups of dogs with traumatic brain injury. The Magnetic Resonance Imaging, with regular clinical and neurological exams, is the best tool to follow the evolution of the cerebral lesions all along the protocol and to define the effectiveness of the administrated growth factor. If the experiment highlights the effectiveness of the growth factors using the nasal route to hinder or heal cerebral lesions on dogs with traumatic brain injury, a treatment as a nasal spray could be made in order to stop neurodegenerative diseases or strokes on humans.

Keywords: Growth Factor, Nerve Growth Factor, Intranasal, Brain Injury, Dog, Magnetic Resonance Imaging.