

COURS DE

NEUROSCIENCES

LICENCE 3, MASTER, SANTÉ

**TOUT EN
FICHES**

Sous la direction de Daniel Richard

Yves Gianni

Monique Gauthier

Jean-François Camps

Daniel Eugène

COURS DE

NEUROSCIENCES

LICENCE 3, MASTER, SANTÉ

2^e édition

DUNOD

Illustration de couverture : merydolla-Adobe Stock.com

Tous les schémas de l'ouvrage ainsi que les photographies du cahier couleur sont des auteurs, sauf mention contraire.

<p>Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.</p> <p>Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements</p>	<p>d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.</p> <p>Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).</p>
--	--



© Dunod, 2013, 2021

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com

ISBN 978-2-10-082590-5

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

Remerciements	XI
Organisation générale de l'ouvrage	XII
Liste des abréviations	XIV
Partie 1 Neurobiologie cellulaire et moléculaire	1
Chapitre 1 – Neurone et flux ioniques au repos	2
Fiche 1 La cytologie du neurone	2
Fiche 2 Les cellules gliales	6
Fiche 3 Les propriétés électriques de la membrane plasmique	12
Fiche 4 Les constantes de temps et d'espace de la membrane plasmique	15
Fiche 5 La notion de potentiel d'équilibre ionique	18
Fiche 6 Les flux ioniques transmembranaires passifs	21
Fiche 7 Mobilisation ionique et phénomènes électriques membranaires	23
Fiche 8 Le passage des ions au travers des protéines-canaux	26
Fiche 9 Les protéines-canaux à ouverture contrôlée	28
Fiche 10 Régulation de la concentration intracellulaire des ions Na ⁺ et K ⁺	30
Fiche 11 La pompe Na ⁺ /K ⁺	33
Chapitre 2 – Neurone et potentiel d'action	35
Fiche 12 Le potentiel d'action sodique étudié par la technique de tension imposée	35
Fiche 13 Les courants ioniques du potentiel d'action sodique	37
Fiche 14 Le fonctionnement des canaux ioniques du potentiel d'action sodique	41
Fiche 15 La propagation du potentiel d'action	45
Fiche 16 Les courants locaux associés à la propagation du potentiel d'action	47
Fiche 17 Les canaux calciques tensiodépendants	49
Fiche 18 Diversité des canaux potassiques tensiodépendants	52
Chapitre 3 – La transmission synaptique	54
Fiche 19 La communication entre les neurones au niveau des synapses	54
Fiche 20 Libération quantique du neuromédiateur des synapses chimiques	59
Fiche 21 Mécanismes moléculaires de la libération du neuromédiateur	61
Fiche 22 Durée de vie du neuromédiateur au niveau d'une synapse	64
Fiche 23 Les récepteurs métabotropiques	67
Fiche 24 Les récepteurs ionotropiques	72
Fiche 25 Différents types de neuromédiateurs	74
Fiche 26 Les synapses cholinergiques	77
Fiche 27 La transmission par le glutamate	80
Fiche 28 La transmission par les monoamines	82
Fiche 29 Les neuropeptides	85
Fiche 30 L'intégration neuronale	87
Fiche 31 Intégration des potentiels post-synaptiques et morphologie dendritique	89
Fiche 32 Le « court-circuit » des synapses excitatrices par les synapses inhibitrices	91
Fiche 33 Naissance et rôle du potentiel d'action axonal	93
Chapitre 4 – Organisation et développement du système nerveux	95
Fiche 34 Anatomie comparée du système nerveux	95
Fiche 35 Les principales structures du système nerveux central chez l'Homme	97
Fiche 36 La mise en place du système nerveux central chez l'Homme	102

Fiche 37	Divisions et migrations cellulaires locales	108
Fiche 38	La maturation des neurones	115
Fiche 39	La synaptogenèse	121
Fiche 40	La neurogenèse adulte	125
Focus	Circulation : apports et drainage cérébraux	127
QCM		129
Partie 2 Neurophysiologie sensorielle		131
Chapitre 5 – La notion de sensibilité		132
Fiche 41	Les modalités sensorielles	132
Fiche 42	Sensations produites par différents paramètres des stimulations	135
Fiche 43	La transduction, assurée par les cellules réceptrices	139
Fiche 44	Codage de l'intensité et de la durée	142
Fiche 45	L'organisation des afférences sensorielles	145
Chapitre 6 – La somesthésie		148
Fiche 46	L'organisation générale de la somesthésie	148
Fiche 47	Propriétés générales de la sensibilité mécanique cutanée	150
Fiche 48	Sensibilité et adaptation des mécanorécepteurs	152
Fiche 49	Le codage de l'information par les mécanorécepteurs	154
Fiche 50	Organisation des afférences somesthésiques au niveau spinal	160
Fiche 51	L'anatomie des voies somesthésiques supra-spinales	163
Fiche 52	Organisation des champs récepteurs cutanés	166
Fiche 53	L'intégration des informations cutanées au niveau cortical	168
Fiche 54	La sensibilité thermique : aspects généraux	170
Fiche 55	La sensibilité thermique et les canaux ioniques TRP et TREK	174
Fiche 56	La proprioception	177
Fiche 57	Les fuseaux neuromusculaires	179
Fiche 58	Les organes tendineux de Golgi	183
Fiche 59	L'intégration corticale des messages proprioceptifs	186
Fiche 60	La douleur, aspects généraux	188
Fiche 61	Les nocicepteurs	192
Fiche 62	Les voies de transmission de la douleur	195
Fiche 63	L'inflammation	199
Fiche 64	La douleur neuropathique	201
Fiche 65	Les contrôles de la nociception	205
Chapitre 7 – La vision		208
Fiche 66	Caractéristiques générales de la sensibilité visuelle chez l'Homme	208
Fiche 67	L'œil	215
Fiche 68	La rétine	218
Fiche 69	La transduction du signal lumineux	222
Fiche 70	Champs récepteurs des cellules bipolaires et ganglionnaires	228
Fiche 71	Traitement achromatique de la lumière au niveau de la rétine	233
Fiche 72	Le traitement des couleurs au niveau de la rétine	236
Fiche 73	Organisation des afférences visuelles	241
Fiche 74	Les champs récepteurs thalamo-corticaux	245
Fiche 75	Information visuelle et organisation des neurones en colonnes	251
Fiche 76	La vision des couleurs	255
Fiche 77	Les photopigments chez les Vertébrés	257
Fiche 78	Le traitement de plusieurs informations en parallèle par les aires visuelles secondaires	261

Chapitre 8 – L’audition et équilibre	264
Fiche 79 Les sons : stimuli du système auditif	264
Fiche 80 Les caractéristiques générales de la sensibilité auditive	266
Fiche 81 L’anatomie fonctionnelle de l’oreille externe et moyenne	268
Fiche 82 Anatomie fonctionnelle de l’oreille interne	270
Fiche 83 La propagation des vibrations sonores vers les cellules réceptrices	272
Fiche 84 Les cellules ciliées cochléaires	274
Fiche 85 Les mécanismes de la transduction	277
Fiche 86 Les cellules ciliées externes	280
Fiche 87 Intégration des messages auditifs au niveau des noyaux cochléaires	282
Fiche 88 L’anatomie des voies auditives	284
Fiche 89 La localisation spatiale des sons	286
Fiche 90 Intégration des informations auditives au niveau sous-cortical	289
Fiche 91 Intégration des informations auditives au niveau cortical	292
Fiche 92 Le langage	295
Fiche 93 Le système vestibulaire et le sens de l’équilibre	299
Chapitre 9 – L’olfaction et la gustation	307
Fiche 94 Organisation du système gustatif périphérique	307
Fiche 95 La transduction gustative	309
Fiche 96 Intégration des messages gustatifs	314
Fiche 97 L’olfaction	319
Focus La vision chez les Insectes	326
QCM	327
Partie 3 La motricité	329
Chapitre 10 – Le muscle	330
Fiche 98 La motricité et le muscle squelettique	330
Fiche 99 Les principales populations de fibres musculaires squelettiques	333
Fiche 100 Diversité fonctionnelle des muscles squelettiques	336
Fiche 101 Anatomie des fibres musculaires squelettiques	338
Fiche 102 Couplage excitation-contraction de la fibre musculaire squelettique	340
Fiche 103 Mécanismes moléculaires de la contraction du muscle squelettique	343
Fiche 104 Le travail musculaire	345
Fiche 105 Innervation motrice du muscle squelettique	347
Fiche 106 La notion d’unité motrice	349
Chapitre 11 – Les réflexes	353
Fiche 107 Généralités sur les activités motrices réflexes	353
Fiche 108 Généralités sur le réflexe myotatique	355
Fiche 109 Contacts synaptiques entre les fibres sensibles Ia et les motoneurons α	358
Fiche 110 Multiplicité des effets centraux des fibres sensibles Ia et II	362
Fiche 111 Rôle physiologique du réflexe myotatique	364
Fiche 112 Le réflexe ipsilatéral de flexion	366
Fiche 113 L’inhibition réciproque, généralisation du réflexe de flexion	370
Fiche 114 Le réflexe d’inhibition autogénique	374
Fiche 115 Rôle fonctionnel du réflexe d’inhibition autogénique	376
Fiche 116 Contrôle des entrées sensorielles spinales par inhibition pré-synaptique	379
Chapitre 12 – La posture et les mouvements rythmiques automatiques	382
Fiche 117 Le tonus musculaire et le maintien de la posture	382
Fiche 118 Les centres nerveux contrôlant le tonus musculaire et la posture	384

Fiche 119	L'équilibre et les ajustements posturaux	387
Fiche 120	La formation réticulée et les ajustements posturaux anticipés	391
Fiche 121	La notion de centre générateur de rythme (CPG)	394
Fiche 122	Le générateur de la nage chez la Lamproie	397
Fiche 123	Contrôle nerveux de la ventilation pulmonaire chez les Mammifères	403
Fiche 124	La locomotion, une activité motrice automatique complexe et variée	408
Chapitre 13 – Le mouvement volontaire		413
Fiche 125	Programmation, commande et contrôle du mouvement volontaire par le cortex cérébral	413
Fiche 126	Exécution du mouvement volontaire	417
Fiche 127	Organisation anatomique et fonctionnelle du cervelet chez l'Homme	421
Fiche 128	Contrôle de l'exécution des activités motrices par le cervelet	425
Fiche 129	Les noyaux gris de la base	429
Focus	Le vol chez les animaux	434
QCM		435
Partie 4 Les fonctions homéostasiques		437
Chapitre 14 – Le système neuro-végétatif		438
Fiche 130	Les fonctions végétatives	438
Fiche 131	La transmission ganglionnaire	442
Fiche 132	Les voies motrices du système neurovégétatif	444
Chapitre 15 – Autres fonctions végétatives		450
Fiche 133	La thermorégulation : aspects généraux	450
Fiche 134	Le contrôle nerveux de la thermorégulation	455
Fiche 135	La prise alimentaire et son contrôle périphérique	458
Fiche 136	Le contrôle central de la prise alimentaire	462
Fiche 137	L'hypothalamus et les rythmes biologiques	469
Fiche 138	Mécanismes des rythmes de sécrétions hormonales	473
Chapitre 16 – L'alternance veille-sommeil		479
Fiche 139	Le sommeil	479
Fiche 140	Le contrôle de l'éveil et du sommeil par les centres nerveux	485
Focus	Le complexe hypothalamo-hypophysaire chez les Mammifères	494
QCM		495
Partie 5 Neurosciences cognitives		497
Chapitre 17 – La mémoire		498
Fiche 141	En introduction à l'étude de la mémoire	498
Fiche 142	L'âge d'or de la mémoire (1890-1913)	500
Fiche 143	Stratégies expérimentales dans l'étude de la mémoire	502
Fiche 144	Première composante temporelle de la mémoire, le registre de l'information sensorielle	505
Fiche 145	Mémoire à court terme et mémoire de travail	507
Fiche 146	La mémoire à long terme comporte deux systèmes de mémoire	509
Fiche 147	La consolidation	511
Fiche 148	Rôle du sommeil dans la consolidation mnésique	515
Fiche 149	Reconsolidation, rappel et oubli	517
Fiche 150	L'anatomie fonctionnelle de la mémoire	519

Chapitre 18 – La plasticité du système nerveux	521
Fiche 151 L'apprentissage	521
Fiche 152 Caractéristiques générales des apprentissages et particularismes	525
Fiche 153 Réseaux nerveux supportant l'apprentissage	528
Fiche 154 Neurobiologie de l'apprentissage : l'apport des modèles simples	531
Fiche 155 La plasticité synaptique chez les Vertébrés	537
Fiche 156 Formes non hebbiennes de la plasticité	543
Fiche 157 Les molécules de la plasticité à long terme	547
Chapitre 19 – Les émotions	554
Fiche 158 Les émotions : un dialogue entre le corps et l'esprit	554
Fiche 159 L'hypothalamus et les émotions	556
Fiche 160 Rage, approche et évitement	559
Fiche 161 La recherche du plaisir	564
Fiche 162 Le système limbique	567
Fiche 163 Les circuits de la peur et de l'anxiété	570
Fiche 164 Néocortex et émotions	573
Chapitre 20 – Autres fonctions cognitives	575
Fiche 165 La cognition spatiale	575
Fiche 166 Les processus attentionnels	580
Fiche 167 Le concept de besoins	584
Fiche 168 La motivation	587
Fiche 169 L'addiction : une relation de dépendance plus ou moins aliénante	590
Fiche 170 Approche cognitive des habiletés numériques	593
Fiche 171 L'attachement	596
Fiche 172 Approche neurocognitive de la conscience	599
Fiche 173 Cerveau et intelligence	603
Focus L'intelligence artificielle	605
QCM	607
Annexes – Principales pathologies du système nerveux	609
Fiche 174 L'épilepsie	610
Fiche 175 La maladie d'Alzheimer	617
Fiche 176 La schizophrénie	621
Fiche 177 Les pathologies de la mémoire	625
Fiche 178 Pathologies de la motricité	627
Fiche 179 Les principales canalopathies	631
Fiche 180 Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)	635
Fiche 181 Négligence spatiale unilatérale (NSU) ou hémignégligence	638
Bibliographie	643
Index	645

Remerciements

Nous tenons à remercier différents collègues et amis qui, à divers titres, ont contribué à la réalisation de cet ouvrage.

Marie Conrath, ancienne directrice de recherches au CNRS

Henri Gioanni, ancien maître de conférences Université Paris VI

Christine Laclef, maître de conférences Sorbonne Université. Institut du Fer à Moulin.

Damien Lemoine, docteur en chimie biologique, spécialiste des canaux ioniques

Martine Cohen-Salmon - directrice de recherches, Collège de France (CIRB/CNRS), neurobiologie de l'audition

Organisation générale

Le cours est structuré en 5 parties et 20 chapitres

Des foci thématiques en fin de chaque partie

Partie 1
Neurobiologie cellulaire et moléculaire



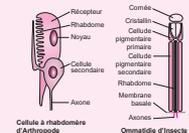
Le fonctionnement des neurones suit des processus complexes liés aux propriétés physiques et biochimiques de la membrane de ces cellules. Comme toute cellule vivante, cette dernière est soumise à une différence de potentiel (V_m). Les neurones ayant la spécificité d'utiliser les variations de cette V_m afin de générer et conduire des informations, la communication entre les neurones est assurée par des différenciations localisées des terminaisons nerveuses, les synapses, au niveau desquelles est généralement libérée une substance chimique, ou neurotransmetteur.

FOCUS La vision chez les Insectes

Insectes diurnes ou nocturnes
Chez la plupart des insectes diurnes, on rencontre une structure en apposition. Le rhabdome s'étend sur toute la longueur du photorécepteur, du cône cristallin à la lame basale. Dans ce cas, les photorécepteurs ne reçoivent la lumière que de la lentille à laquelle ils sont liés. En revanche, chez les insectes nocturnes, on rencontre une structure en superposition. Le rhabdome ne s'étend pas sur toute la longueur des cellules photoréceptrices et il n'y a pas de cellules pigmentaires secondaires. De ce fait, les photorécepteurs reçoivent la lumière de centaines, voir de milliers, de facettes, augmentant ainsi la sensibilité visuelle au détriment de l'acuité visuelle.

Formation de l'image
Au niveau de chaque ommatidie, la lumière est réfractée à travers la lentille cornéale et éventuellement le cône cristallin (présent par exemple chez les Lépidoptères). Les cellules pigmentaires secondaires canalisent la lumière vers le rhabdome. Ainsi, chaque ommatidie fonctionne de façon indépendante et produit une image inversée dont l'intensité lumineuse dépend de la quantité de lumière captée par l'ommatidie. Les rhabdomes transmettent collectivement au système nerveux central une image en mosaïque constituée de la contribution de chaque ommatidie.

Vision des couleurs
La vision des couleurs est largement répandue chez les Insectes, mais elle varie entre espèces en fonction des sensibilités spectrales des photorécepteurs et de leurs interactions. Ainsi, on dénombre 4 ou 6 pics d'absorption chez les papillons, 5 chez les libellules, 3 chez les Orthoptères, les Hémiptères et les Hyménoptères, de 1 à 5 chez les Diptères, et de 2 à 4 chez les Coléoptères. Dans la majorité des cas, un des photopigments absorbé dans les UV. Cette sensibilité est due au 3-hydroxy-rétinol. Par ailleurs, la sensibilité d'un photorécepteur peut être modifiée par des pigments qui filtrent la lumière. Les pigments sont des opsinés r dont le chromophore est un rétinol ou un 3-hydroxyrétinol. Leur nombre est très variable selon les différents ordres.



Le bord interne des photorécepteurs est composé de microvillosités perpendiculaires à l'axe de la cellule, le rhabdome, où est localisé le pigment visuel. L'ensemble des microvillosités de tous les photorécepteurs forme le rhabdome. Cette disposition des microvillosités permet aux photorécepteurs d'être sensibles à la polarisation de la lumière. Toutefois, chez certaines espèces d'abeilles et de mouches, suite à une torsion des photorécepteurs, les microvillosités ne sont plus perpendiculaires à l'axe optique, ce qui élimine la sensibilité à la polarisation.

326

181 fiches de cours
(notions essentielles avec renvois d'une fiche à l'autre)

De très nombreux schémas

Organisation des afférences visuelles **fiche 73**

L'ensemble des informations provenant des cellules ganglionnaires de la rétine sont intégrées dans le système nerveux central. L'un des points essentiels, quel que soit le niveau considéré, est qu'il existe une organisation topique des projections, telle que des cellules anatomiquement proches intègrent des informations provenant de régions proches de l'espace visuel.

1. Organisation générale des hémichamps visuels
Chez les Mammifères et chez l'Homme en particulier, les fibres véhiculant les informations provenant de l'hémichamp visuel gauche se projettent vers l'hémi-encéphale droit et réciproquement. Ce croisement des informations est réalisé par un croisement partiel des fibres nerveuses. Ainsi, les fibres provenant de l'hémi-rétine temporale d'un œil et recevant donc des stimulations de l'hémichamp contralatéral ne croisent pas dans le plan sagittal du chiasma optique et se projettent dans l'hémi-encéphale ipsilatéral. En revanche, les fibres provenant de l'hémi-rétine nasale qui reçoivent des stimulations de l'hémichamp ipsilatéral, croisent le plan sagittal du chiasma optique pour se projeter vers l'hémi-encéphale contralatéral (figure 1).

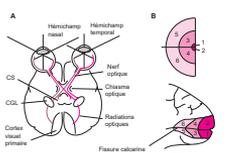


Figure 1 : Principales voies visuelles
A. Faisceaux projetant vers le corps genouillé latéral (CGL) et vers le colliculus supérieur (CS) B. Rétinotopie et importance relative des projections vers le cortex visuel primaire

Chaque centre supérieur reçoit donc des informations générées par des stimulations de l'hémichamp visuel contralatéral et provenant des deux yeux.

De plus, les régions sensorielles les plus importantes sur le plan physiologique sont représentées de façon plus étendue dans les centres nerveux supérieurs. Ainsi, la région foveale est beaucoup mieux représentée que les régions rétinennes périphériques car le volume de tissu nerveux occupé par les projections rétinennes est proportionnel à la densité des photorécepteurs, qui est maximale au niveau de la fovea.

2. Le relais thalamique
Les projections des fibres visuelles vers les centres supérieurs se dissocient principalement en deux faisceaux :

- Le faisceau principal aboutit dans le noyau du thalamus, le **corps genouillé latéral (CGL)**. Les fibres qui le constituent proviennent des cellules ganglionnaires P et de la plupart des cellules M. Dans le CGL, les fibres provenant des cellules ganglionnaires P se terminent dans les quatre couches parvo-cellulaires (à petites cellules) externes, tandis que les axones des cellules M se terminent dans les deux couches magno-cellulaires (à gros neurones), internes. Les neurones du CGL se projettent à leur tour dans le **cortex visuel primaire (V1)**. Le CGL reçoit des informations provenant uniquement de l'hémichamp visuel contralatéral (rétine nasale contralatérale et rétine temporale ipsilatérale). Il est néanmoins constitué de six couches dans lesquelles aboutissent des fibres provenant alternativement de l'œil ipsilatéral et de l'œil contralatéral. Les fibres provenant de la rétine contralatérale nasale projettent sur les couches 1, 4 et 6, tandis que celles provenant de la rétine temporale ipsilatérale projettent sur les couches 2, 3 et 5 (figure 2).
- Un second faisceau constitué des fibres provenant de diverses cellules ganglionnaires se projette vers le colliculus supérieur. Ces afférences jouent un rôle important dans le contrôle des mouvements oculaires.

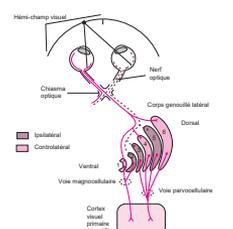


Figure 2 : Projection des fibres visuelles vers le corps genouillé latéral (CGL)

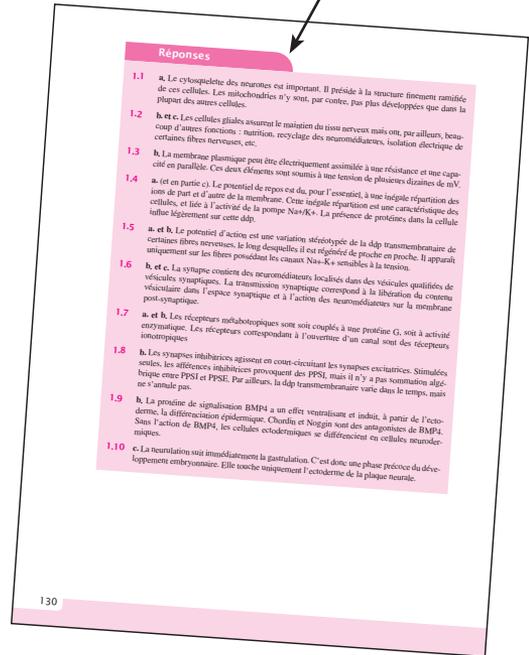
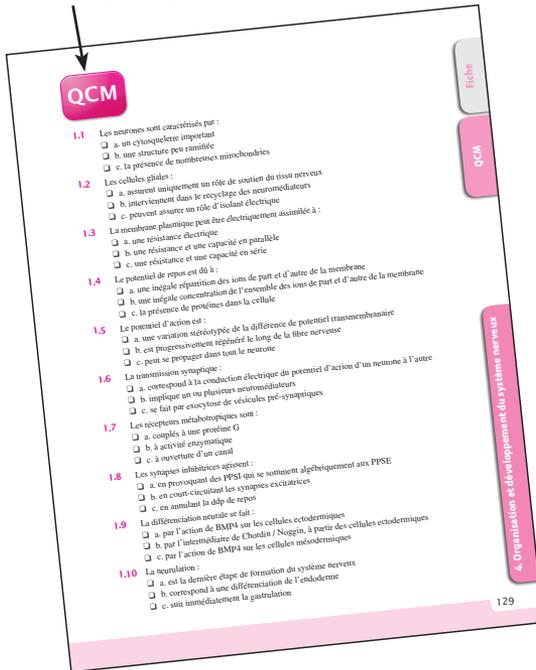
7. La vision

241 242

de l'ouvrage

Des QCM à la fin de chaque partie pour s'autoévaluer

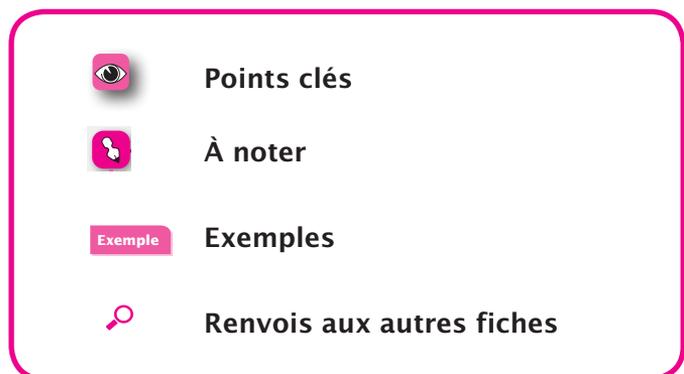
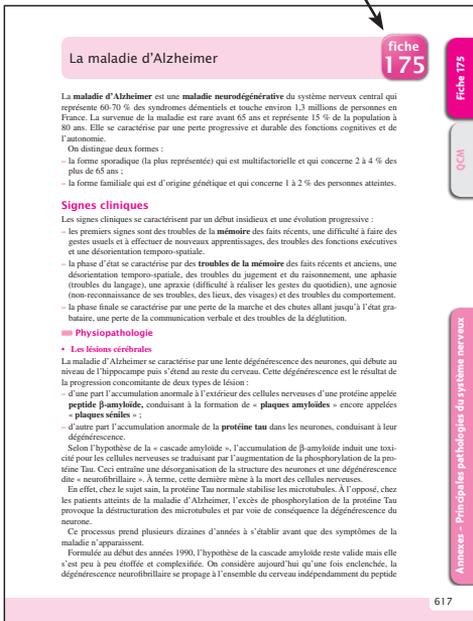
Les réponses commentées au verso



Une annexe de 8 fiches consacrées aux principales pathologies du système nerveux

Et aussi...

- ▶ Un hors-texte de 16 planches en couleur
- ▶ Une liste des abréviations
- ▶ Des bonus web illustrant les aspects dynamiques de certains processus



Liste des abréviations

2-DG : 2-DésoxyGlucose
5-HT : Sérotonine
AI : Aire auditive primaire
ABC : *ATP Binding Cassette*
ACh : Acétylcholine
AChE : Acétylcholine Estérase
ACTH : *Adreno-corticotrophic hormone*
Actine G : Actine globulaire
ADH : *Antidiuretic hormone*
AGL : Acides gras libres, ou NEFA
AgRP : *Agouti-related peptide*
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIT : Aire inféro-temporale
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
AMPA : Acide 2-amino-3-propanoïque
AMS : Aire motrice supplémentaire
APM : Aire prémotrice
APO : Aire préoptique
APV : *2-Amino-5-Phosphonovaleric Acide*
AQP : Aquaporine
ARC : Noyau arqué
ARF : Afférents au Réflexe de Flexion
ASC : *Amiloride Sensitive Channel*
ASIC : *Acid Sensing Ionic Channel*
ATP : Adénosine triphosphate
AVT, ATV : Aire tégmentale ventrale
BDNF : *Brain-Derivated Nerve growth Factor*
bHLH : *b-Helix-Loop-Helix*
BMP : *Bone Morphogenetic Proteins*
CAM : *Cellular adhesion molecule*
CART : *Cocaine Amphetamine Regulated Transcript*
CCK : Cholécystokinine
CGL, CGM : Corps genouillé latéral, médian
CGRP : *Calcitonine Gene Related Peptide*
ChAT : Choline Acétyltransférase
CICR : *Calcium Induced Calcium Release*
CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus, induit par la stimulation Nociceptive
CLIP : *Cortico-tropine-like intermediate lobe peptide*
CM : Noyau centro-médian du thalamus
CmPf : Noyau parafasciculaire du thalamus
CNQX : 6-Cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione
CO : Cytochrome oxydase
COF : Cortex orbito-frontal
COMT : Catéchol-O-Méthyl-Transférase
CGL : Corps genouillé latéral
CPEB : *Cytoplasmic polyadenylation element binding protein*
CPG : *Central Pattern Generator*

CREB : *cAMP Response Element Binding protein*
CRF, CRH : *Corticotrophin Releasing Factor*
CSF : *Colony-stimulating factor*
DA : Dopamine
DAG : DiacylGlycérol
DAP, (PAD) : Dépolarisation des afférences primaires, (*Primary afferent depolarization*)
DAT : *Dopamine Transporter*
DCC : *Deleted in Colorectal Cancer*
ddp : différence de potentiel transmembranaire
DEG/ENaC : *Degenerin/epithelial Na⁺ channel*
DHPR : Récepteur aux dihydropyridines
DLT : Dépression à long terme
DMH : Noyau dorsomédian de l'hypothalamus
DNP : Dinitrophénol
EAAT : *Excitatory Amino Acid Transporter*
EEG : Électroencéphalographie
EGF : *Epidermal Growth Factor*
ENaC : *Epithelial Na⁺ Channels*
ERK : *Extracellular signal-Regulated Kinase*
FGF : *Fibroblast growth factor*
FRE, FRI : Formation reticule excitatrice, inhibitrice
FSH : *Folliculo-stimulating hormone*
GABA : *γ-aminobutyrique acide*
GAD : *Glutamic Acid Decarboxylase*
GAT : *GABA Transporter*
GD : Gyrus denté de l'hippocampe
GDNF : *Glial-Derived Nerve growth Factor*
GDP : Guanosine DiPhosphate
GFAP : *Glial fibrillary Acidic Protein*
GH : *Growth hormone*
GHB : *γ-hydroxybutyrate*
GiV : Noyau gigantocellulaire ventral de la formation réticulée bulbaire
GLP : *Glucagon like peptide*
GLT : Transporteur du glutamate
GLUT : Transporteurs de glucose
GMPc : Guanosine MonoPhosphate cyclique
GnRH, LHRH : *Gonadotrophin-releasing hormone*
GP : *Globus pallidus*
GPCR : *G-protein coupled receptor*
GTP : Guanosine TriPhosphate
H : Histamine
HLA : aire hypothalamique latérale
HCN : *Hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated channel*
HDM : Hypothalamus dorso-médian
HPETE : Hydro-peroxy-eicosa-tétra-énoïque
HRP : *Horse Radish Peroxidase*
IF : *Inhibitory factors*
IFN-γ : Interféron gamma
IML : Noyau intermedio-latéral
IP₃ : Inositol TriPhosphate
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LBD : *Ligand binding domain*

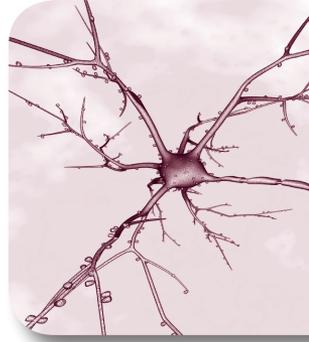
LC : Locus coeruleus
LH : *Luteotrophic hormone*
LPT : Tegmentum lateral-pontin
LTD : Noyau tégmental latéro-dorsal
MI : Aire motrice primaire
MAO : Monoamines Oxydases
MAP : *Mitogen-Activated Protein*
MAP : *Microtubule Associated Proteins*
MCH : *Melanin Concentrating Hormone*
MEC : Matrice Extracellulaire
MET : Microscope Électronique à Transmission
MLR : *Mesencephalic locomotor region*
MO : Microscope Optique
MSH : *Melanocyte stimulating hormone*
MSN : *Medium-sized spiny neurones*
MT : Aire médiotemporale
MTOC : *Microtubule organizing center*
NA : Noradrénaline
NAc : Noyau accumbens
NCAM : *Neural Cell Adhesion Molecule*
NCV : Noyau cochléaire ventral
NECD : *Notch Extra-Cellular Domain*
NEFA : *Non Esterified Fatty Acid* ou AGL
NET : *NorEpinephrine Transporter*
NGB : Noyaux gris de la base
NGF : *Nerve Growth Factor*
NICD : *Notch Intra-Cellular Domain*
NLCT, NMCT : Noyau latéral, median, du corps trapézoïde
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
NPV : Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
NPY : Neuropeptide Y
NRG : Neuréguline
NSC : Noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus
NSF : *N-ethylmaleimide Sensitive Factor*
NST (NTS): Noyau du tractus solitaire
NT : Neurotrophine
OBP : *Odorant Binding Protein*
OKN : *OptoKinetic Nystagmus*
OSL, OSM (SLO, MSO) : Olive latérale supérieure, médiane
PA : Potentiel d'action
PAG : Substance grise périaqueducale
PB : Noyau parabrachial
PDGF : *Platelet-derived growth factor*
PGE : Prostaglandine
PGO : pointes Ponto-Geniculo Occipitales
PI : Phosphatidyl Inositol
PKC : Protéine kinase C
PK-CaMKII : Protéine Kinase Calmoduline-dépendante
PL : Noyau parabrachial latéral
PLA₂ : PhosphoLipase A₂
PLC : PhosphoLipase C
PLT : Potentialisation à Long Terme

PNI : Progéniteur neural intermédiaire
PO : Noyau préoptique de l'hypothalamus
POMC : Pro-OpioMelanoCortine
PP : Polypeptide pancréatique
PPM : Potentiels de Plaque Motrice
PPSE : Potentiel Post-Synaptique Excitateur
PPSI : Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur
PPT : Noyau pédonculo-pontin
PRD : Potentiel de racine dorsale
PRL : Prolactine
PV : Noyau paraventriculaire
RCPG : Récepteur couplé aux protéines G
Rd : Raphé dorsal
REM, SP : *Rapid eye movement*, Sommeil paradoxal
RH : *Releasing hormones*
RrPa : Noyau du raphé rostral-pallidum
RYR : Récepteur à la ryanodine
Shh : facteur *Sonic hedgehog*
SI, SII : Aire somesthésique primaire, secondaire
SC : Noyau suprachiasmatique
SGC : Substance grise central
SHH : *Sonic hedgehog*
SL : Sommeil lent
SNAP : *Soluble NSF Attachment Protein*
SNAP-25 : *Synaptosomal Associated Protein of 25 kDa*
SNARE : *SNAP REceptor*
SNr, SNc : Substance noire réticulée, compacte
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
SP : Substance P
SubC : Subcoeruleus
NST, (STN) : Noyau sous-thalamique
STX : Saxitoxine
TEA : Tétréthylammonium
TENS : Neurostimulation électrique transcutanée
TEP : Tomographie à émission de positons
TOC : Trouble obsessionnel compulsif
TGF- β : *Transforming Growth Factors- β*
TLR : Toll-like receptor
TMC : *Transmembrane channel-like protein*
TMN : Noyau tubéro-mammillaire
TNF : *Tumor necrosis factor*
TREK : *TWIK-related potassium channel*
TRH : *Thyrotrophin-releasing hormone*
TRP : *Transient Receptor Potential*
TRPV : *Transient Receptor Potential Vallinoïde*
TSH : *Thyreo-stimulating hormone*
TTX : Tétrodotoxine
UCP : *Uncoupled protein* ou thermogénine
VI : aire visuelle primaire
VA : Noyau ventral antérieur du thalamus
VAMP : *Vesicle Associated Membrane Protein*

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*
VIP : *Vasoactif Intestinal Peptide*
VL : Noyau ventro-latéral du thalamus
VMH : Noyau ventro-médian de l'hypothalamus
VOR : *Vestibulo-Ocular Reflex*
VP : Noyau ventro-postérieur du thalamus
VPL, VPM : Noyau ventro-postérieur lateral, median, du thalamus
ZI : Zone intermédiaire
ZP : Zone parafasciale
ZSP : Zone sub-paraventriculaire
ZSV : Zone sous-ventriculaire
ZSG : Zone sous-granulaire

Partie 1

Neurobiologie cellulaire et moléculaire



Le fonctionnement des neurones suit des processus complexes liés aux propriétés physiques et biochimiques de la membrane de ces cellules. Comme toute cellule vivante, cette dernière est soumise à une différence de potentiel (ddp), les neurones ayant la spécificité d'utiliser les variations de cette ddp afin de générer et conduire des informations. La communication entre les neurones est assurée par des différenciations localisées des terminaisons nerveuses, les synapses, au niveau desquelles est généralement libérée une substance chimique, ou neuromédiateur.

Le système nerveux des Vertébrés est constitué de plusieurs milliards de cellules. Chez l'Homme, on estime à 10^{13} le nombre de neurones et à 10 fois plus celui des cellules gliales. Chaque neurone intègre des informations provenant de plusieurs centaines de milliers d'autres neurones et distribue son propre message vers plusieurs centaines de milliers d'autres cellules. Il s'agit donc d'un réseau éminemment complexe de communication, dont nous ne connaissons actuellement qu'une infime partie du fonctionnement.

1. Morphologie générale des neurones

Dès les années 1880, **Ramon y Cajal** décrivait la morphologie d'un grand nombre de neurones. Il montrait en particulier que ces cellules sont indépendantes les unes des autres et possèdent de nombreuses ramifications qui peuvent parfois être très longues (figure 1).

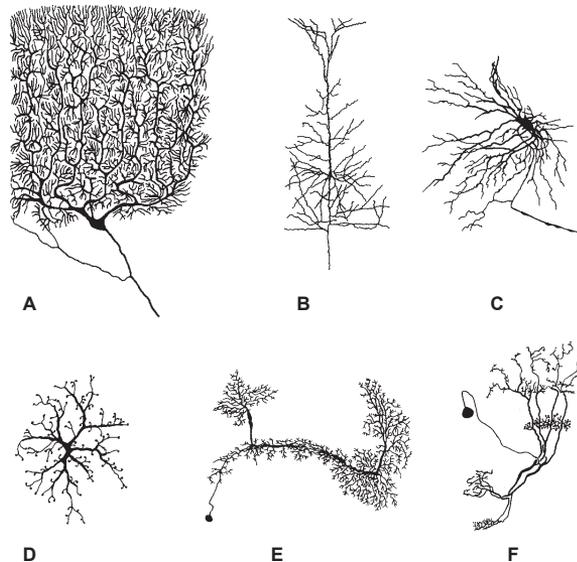


Figure 1 : Morphologie de quelques neurones

A - Cellule de Purkinje (cerveau de Mammifère) ; B - Cellule pyramidale (cortex de Mammifère) ;
C - Motoneurone (moelle épinière de Mammifère) ; D - Cellule horizontale de rétine (Mammifère) ;
E - Interneurone pré moteur (Insecte) ; F - Neurone multipolaire (Insecte)

Partant de ces données, les neurones sont généralement décrits comme des cellules présentant de nombreuses arborisations issues du corps cellulaire, ou **soma**. L'essentiel de ces arborisations représentent des zones d'intégration des informations qui sont conduites vers le soma, et sont qualifiées de **dendrites**. Seul un prolongement fin, l'**axone**, conduit l'information générée au niveau de son segment initial (point d'émergence du soma) vers d'autres neurones ou vers d'autres cellules (figure 2).

Cependant cette morphologie ne s'observe que pour des neurones qui conduisent l'information sur de longues distances. Or, la plupart des neurones qui constituent les centres nerveux (encéphale et moelle épinière) sont des neurones très courts chez lesquels il est impossible de distinguer dendrites et axone. Ces neurones conduisent et transmettent des informations vers d'autres neurones de façon très locale et de manière aussi bien afférente qu'efférente.

Chez les Insectes, par exemple, beaucoup des corps cellulaires ont uniquement un rôle métabolique, et n'interviennent pas dans la communication intercellulaire. Les neurones possèdent de nombreuses ramifications (figure 1-E et 1-F) sans qu'il soit possible de distinguer axones et dendrites. Ces ramifications possèdent des terminaisons à la fois pré- et post-synaptiques.

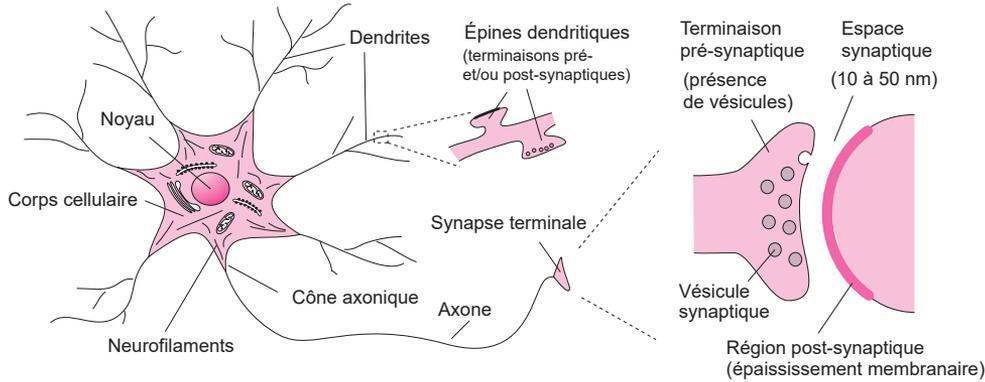


Figure 2 : Représentation schématique d'un neurone

La transmission de l'information entre neurones, ou vers d'autres cellules, se fait par des substances chimiques, appelées **neurotransmetteurs**, stockés dans des vésicules puis libérés au niveau de régions membranaires spécifiques, les **synapses**.

2. Le corps cellulaire et son cytosquelette

Le corps cellulaire, ou « soma », contient le noyau et l'essentiel du cytoplasme. C'est à ce niveau que sont synthétisés les principaux constituants du neurone et on peut y observer l'ensemble des organites cellulaires communs à toutes les cellules eucaryotes.

Cependant les neurones se caractérisent, en particulier, par l'importance d'éléments appartenant au cytosquelette qui déterminent la forme du neurone et assurent le transport de différentes substances. Ceux-ci sont constitués de polymères de protéines regroupés pour former des **neurotubules**, des **microfilaments** et des **neurofilaments** (équivalents des filaments intermédiaires des cellules non nerveuses) (figure 3).

Les **neurotubules** sont constitués de 13 protofilaments organisés en un tube de 23 nm de diamètre. Équivalents des microtubules des cellules non nerveuses, ils en diffèrent essentiellement par le fait qu'ils sont libres dans le cytoplasme et non associés au MTOC (*MicroTubule Organizing Center*). Chaque protofilament est constitué de paires de sous-unités α et β de tubuline (une enzyme du type GTPase) organisées de manière linéaire. Les microtubules s'accroissent par addition de dimères de tubuline associés au GTP. Peu après la polymérisation, le GTP est hydrolysé en GDP et le protofilament a alors tendance à se dépolymériser spontanément. La stabilité des protofilaments est permise grâce à la présence de protéines associées aux microtubules (les MAP, *Microtubule Associated Proteins*) qui induisent la polymérisation et l'assemblage des microtubules. Ces protéines sont différentes selon les prolongements nerveux ; ainsi, la MAP2 est présente dans les dendrites, tandis que la MAP tau l'est dans les axones.

Les **microfilaments** d'**actine**, ou actine F, de 3 à 7 nm de diamètre, sont des polymères d'actine globulaire (actine G β et γ) assemblés en double hélice (figure 3).

Ces microfilaments sont courts et localisés essentiellement près de la membrane plasmique où, en association avec de nombreuses protéines qui se fixent à l'actine, ils forment un réseau très dense. Cette matrice joue un rôle important dans la motilité du cône cellulaire pendant le

développement et dans la formation des éléments pré et post-synaptiques. Comme les neurotubules, les microfilaments suivent des cycles de polymérisation-dépolymérisation qui participent au remodelage permanent des fibres nerveuses. Comme eux, ils participent également au transit de molécules ou d'organites le long des fibres nerveuses.

Planche
Couleur IV

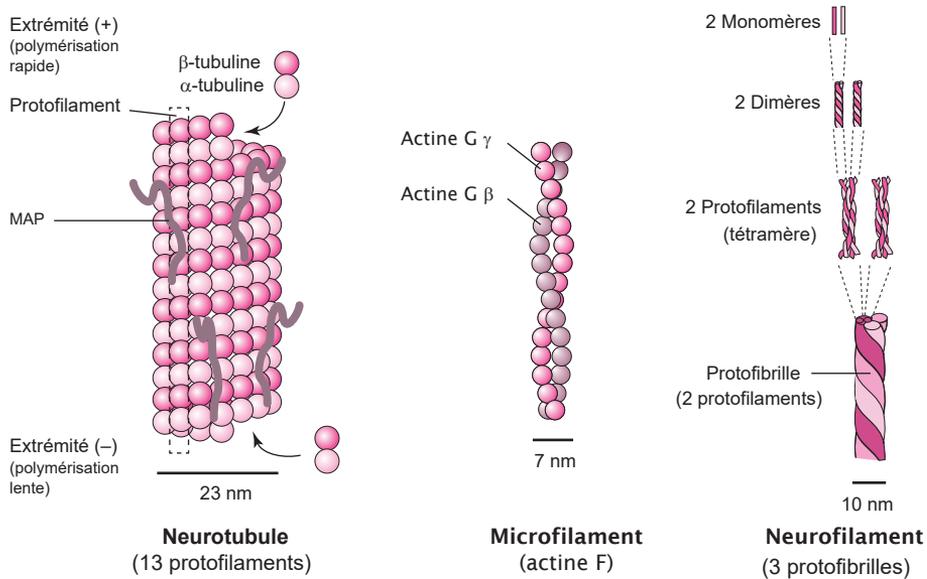


Figure 3 : Structure moléculaire des principaux éléments du cytosquelette neuronal

Les **neurofilaments**, d'un diamètre d'environ 10 nm, constituent l'ossature du cytosquelette neuronal. Ils sont constitués de trois protofibrilles, elles-mêmes constituées de deux protofilaments formant une structure en hélice alpha. Ils ont la capacité de s'assembler et de se désassembler.

3. Les prolongements cellulaires, dendrites et axones

Sur le plan anatomique, les **dendrites** se distinguent des axones par :

- la présence de structures proéminentes appelées épines dendritiques représentant la structure membranaire pré- et post-synaptique des contacts entre les neurones ;
- la diminution de leur diamètre depuis le corps cellulaire jusqu'à l'extrémité ;
- la présence de ribosomes libres permettant la synthèse de protéines.

Dans les neurones longs, les prolongements dendritiques correspondent à des régions d'intégration post-synaptique. Cependant généralement, et en particulier dans les neurones courts, les dendrites possèdent des différenciations pré-synaptiques signifiant qu'elles transmettent également des informations vers d'autres neurones.

Les **axones** sont des prolongements lisses, ont un diamètre régulier et sont dépourvus de ribosomes. Leur point d'émergence au niveau du corps cellulaire a généralement une forme conique et constitue le cône axonal (ou segment initial). L'axone se divise ensuite en collatérales plus ou moins nombreuses dont certaines peuvent venir ré-innervent le corps cellulaire duquel elles émergent (collatérales récurrentes). Les prolongements axonaux peuvent être très longs et permettre la communication entre neurones éloignés.

La partie terminale des prolongements axonaux est généralement ramifiée en de nombreuses terminaisons fines qui forment des boutons synaptiques. Par ailleurs, certaines fibres axonales établissent des contacts synaptiques « en passant ». Dans ce cas, la fibre axonale possède plusieurs renflements successifs qui établissent plusieurs contacts synaptiques.

Il existe dans l'axone deux grands systèmes de transports de substances dans les deux sens : le transport antérograde, du soma vers les terminaisons nerveuses, et le transport rétrograde des terminaisons vers le soma (figure 4A).

Les transports antérogrades sont de trois natures : un transport rapide, un transport lent et un transport particulier de mitochondries.

- Le **transport rapide** est effectué par un déplacement, le long de microtubules de l'axone, à une vitesse d'environ 100 à $400 \text{ mm}\cdot\text{j}^{-1}$, de vésicules formées au niveau de l'appareil de Golgi. Ce transport apporte des protéines membranaires, des enzymes de synthèse, des neurotransmetteurs et le précurseur du neurotransmetteur lorsque celui-ci est un peptide. Ce mouvement est dû à la kinésine, laquelle est une ATPase permettant le mouvement de vésicules le long des microtubules (figure 4B).
- Le **transport lent** a une vitesse beaucoup plus réduite : de $0,1$ à $2 \text{ mm}\cdot\text{j}^{-1}$. Il assure le renouvellement de l'essentiel des protéines axonales, et en particulier du cytosquelette.
- Au cours du transport mitochondrial, les mitochondries migrent depuis le corps cellulaire vers la partie terminale de l'axone, à une vitesse de 10 à $40 \text{ mm}\cdot\text{j}^{-1}$.
- Le **transport rétrograde** permet, en particulier, d'éliminer les déchets. Les vésicules transportées dans ce sens, de taille importante (de 100 à 300 nm), sont liées aux neurotubules, comme les vésicules du transport antérograde rapide. Cependant, les mécanismes de transport sont ici liés à l'activité ATPasique d'une forme soluble de la dinéine : la MAP1C. Ce transport permet le retour de molécules membranaires vers le corps cellulaire où elles sont dégradées par les hydrolases des lysosomes. Les molécules captées par endocytose au niveau synaptique sont véhiculées également de cette façon vers le corps cellulaire. Ces phénomènes pourraient avoir un rôle informationnel important en particulier dans l'absorption de substances trophiques telles que le facteur de croissance nerveux (NGF ou *Nerve Growth Factor*).

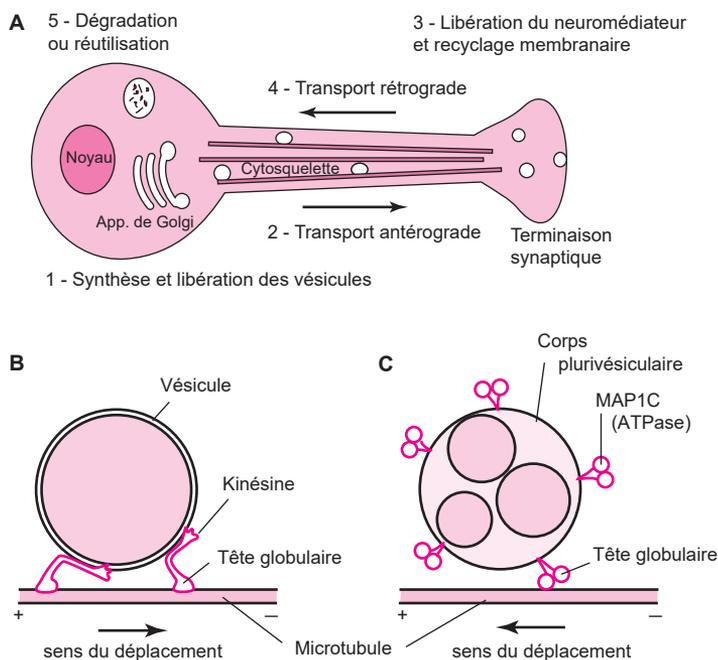


Figure 4 : Transports vésiculaires au sein de l'axone

- A - Schéma d'ensemble des transports antérograde et rétrograde ;
 B - Transport antérograde rapide assuré par une ATPase spécifique, la kinésine ;
 C - Transport rétrograde assuré par la MAP1C

Les **cellules gliales** occupent l'espace laissé libre par les neurones et représentent 90 % des cellules du cerveau chez l'Homme. L'ensemble forme un tissu compact dans lequel les espaces intercellulaires sont d'environ 20 nm. Ces cellules gliales, contrairement aux neurones, n'établissent pas de contact synaptique de type chimique mais sont reliées entre elles par des jonctions de type « communicante » ou jonctions *gap*.

Chez les Vertébrés, on distingue différents types de cellules gliales réparties dans le Système Nerveux Central (SNC) et dans le Système Nerveux Périphérique (SNP). Dans le SNC, il s'agit d'astrocytes, d'oligodendrocytes et de microglie. Les cellules gliales du SNP sont uniquement constituées des cellules de Schwann, myélinisantes ou non.

1. Les astrocytes



Planche
Couleur VI

D'origine neuro-ectodermique, les astrocytes sont de petites cellules (de 6 à 11 μm de diamètre) munies de nombreux prolongements ramifiés et terminés par des parties élargies : les pieds astrocytaires (figure 1). Bien que leurs phénotypes soient très variés, l'essentiel des astrocytes se caractérisent par la présence d'une protéine spécifique : la GFAP (*GlioFibrillar Acide Protein*).

Les astrocytes sont organisés en réseau, liés par de nombreuses jonctions communicantes (figure 1), ce qui permet une diffusion rapide des molécules d'un poids moléculaire inférieur à 1 kDa : ions, nucléotides cycliques, IP_3 , glucose, etc. L'activité du réseau se manifeste, en particulier, par la présence de « vagues calciques » qui se propagent au sein d'un groupe de cellules.

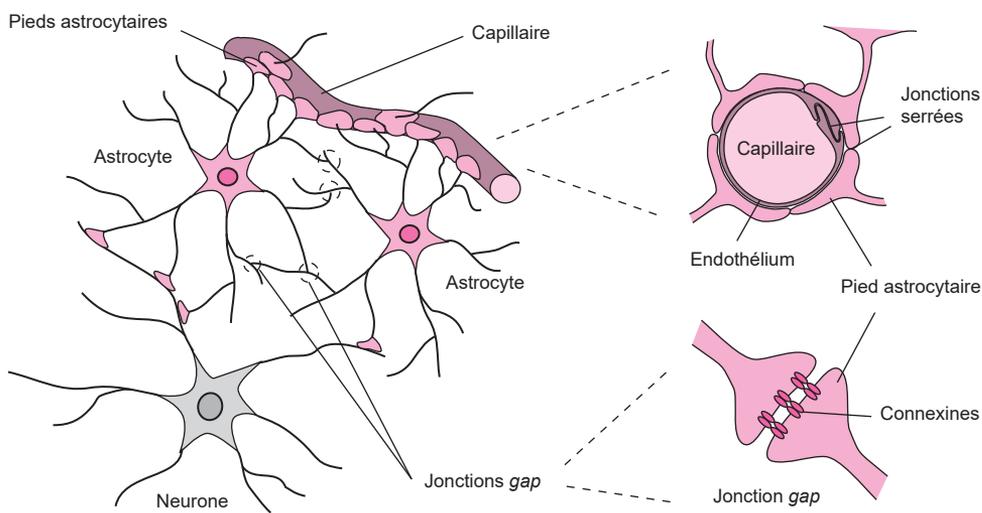


Figure 1 : Organisation des astrocytes en réseaux

Ils assurent de nombreuses fonctions telles que guidage axonal, croissance, différenciation, maintien du fonctionnement synaptique (évacuation et libération éventuelle de neuromédiateur) et forment une barrière fonctionnelle entre le sang et le tissu nerveux, etc.

■ Maintien et participation au fonctionnement synaptique

Les astrocytes participent de manière importante au maintien et au fonctionnement des synapses (figure 2). Ils interviennent dans la recapture des neurotransmetteurs et dans la dégradation de

ces derniers grâce à des enzymes spécifiques. Ils participent directement à la synthèse du glutamate et du GABA, exerçant ainsi un contrôle de la transmission synaptique. L'association entre neurones et cellules gliales est modulable dans le temps et le nombre de synapses sur un corps cellulaire est inversement proportionnel à la couverture gliale de celui-ci.

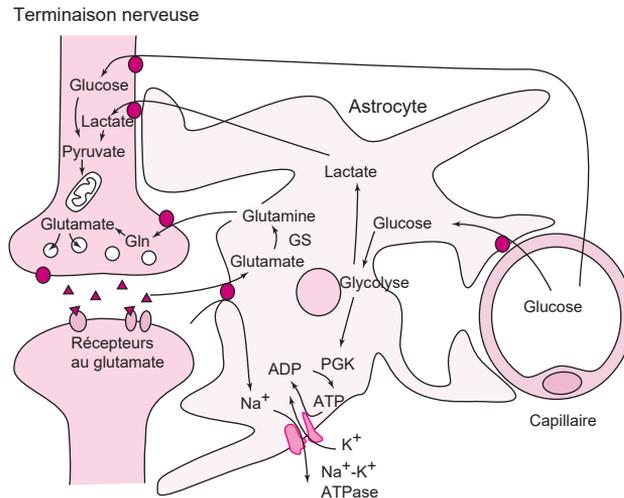


Figure 2 : Principaux rôles métaboliques des astrocytes dans le fonctionnement d'une synapse glutamatergique

Les astrocytes libèrent des « gliotransmetteurs » comme le glutamate ou la D-sérine qui modulent le fonctionnement des récepteurs neuronaux au glutamate du type NMDA, modifiant ainsi l'excitabilité synaptique. L'ATP libérée par les astrocytes et son métabolite, l'adénosine, modulent également la transmission synaptique. Par leur capacité à synthétiser et à relarguer l'acide arachidonique, les astrocytes participeraient aux phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme. L'efficacité de ces processus est améliorée par les phénomènes de diffusion entre astrocytes.

Certaines cellules, en particulier celles situées au niveau du troisième ventricule, pourraient jouer un rôle dans le contrôle hormonal de l'activité de certains neurones tels que les neurones hypothalamiques.

■ Maintien de la barrière hémato-encéphalique

La barrière fonctionnelle, entre le sang et les neurones, ou barrière hémato-encéphalique, est assurée par la glie limitante et formée par des cellules astrocytaires (figure 1). Ces cellules forment un épithélium, l'épendyme qui tapisse les parois des ventricules cérébraux et du canal de l'épendyme de la moelle épinière. Elles sont unies entre elles par des jonctions serrées assurant la cohésion de l'épithélium. Certaines cellules présentent de nombreux cils baignant dans le liquide céphalo-rachidien.

Des astrocytes bordent également les capillaires sanguins des plexus choroïdes, formant une barrière active de contrôle entre le sang et le liquide céphalo-rachidien. Ces dernières cellules possèdent de nombreuses microvillosités à leur pôle apical. Les jonctions intercellulaires étant parfaitement imperméables, les échanges de substances ne peuvent se faire qu'au travers de ces cellules.

Les rôles de la **glie limitante** sont donc multiples. Elle joue un rôle de barrière active et éventuellement de sécrétion du liquide céphalo-rachidien. Ces astrocytes constituent le site primaire de capture du glucose nécessaire à l'activité des neurones grâce à la présence des transporteurs transmembranaires de glucose GLUT-1 et GLUT-2 dans leur membrane. Chez les Mammifères,

ce glucose est hydrolysé en lactate, puis diffuse vers le neurone par des jonctions communicantes. Lors d'une faible activité neuronale, ce glucose est stocké sous forme de glycogène dans les astrocytes.

■ **Guidage axonal**

Les astrocytes assurent le guidage mécanique des prolongements cellulaires lors de la migration neuronale à l'origine de l'organisation anatomique du cortex cérébral. Ils participent ainsi à la délimitation des territoires neuronaux adjacents par synthèse et libération de molécules qui inhibent ou stimulent la croissance des prolongements neuronaux. Les astrocytes produisent des substances neurotrophiques telles que le NGF (*Nerve Growth Factor*), le GDNF (*Glial-Derived Nerve growth Factor*) ou le BDNF (*Brain-Derived Nerve growth Factor*).

■ **Croissance, différenciation**

In vitro, les astrocytes favorisent la différenciation en neurones des cellules souches adultes isolées à partir de la zone sous-ventriculaire cérébrale, la zone sous-granulaire de l'hippocampe ou la moelle épinière. *In vivo*, seuls les astrocytes de l'hippocampe induisent la neurogenèse, les astrocytes de la moelle stimulant préférentiellement la différenciation en astrocytes et en oligodendrocytes. Par ailleurs, le facteur Noggin libéré par les cellules de la notochorde lors de la neurogenèse, pourrait être produit par les astrocytes.

■ **Myélinisation**

Bien que non myélinisant eux-mêmes, les astrocytes participent aux processus de myélinisation des fibres nerveuses.

■ **Immunité**

Les astrocytes interviennent également dans les fonctions immunitaires au sein du SNC en produisant, lors de réactions inflammatoires, de nombreuses cytokines et facteurs de croissance, et en participant à la présentation des antigènes intracérébraux.

Ils limitent également la progression des lésions lors de maladies neuro-dégénératives et ont une action de détoxification en dégradant le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) libéré par le catabolisme.

■ **Autres rôles**

Les astrocytes expriment de nombreux canaux ioniques et récepteurs ionotropiques aux neurotransmetteurs. Ils ne sont cependant pas excitables, la densité des canaux Na^+ -tension-dépendants, en particulier, étant trop faible. Ces canaux interviennent dans l'homéostasie gliale ainsi que dans la différenciation et la prolifération astrocytaires. Les astrocytes n'étant pas connectés aux neurones par des synapses, les neurotransmetteurs n'agiraient sur les astrocytes qu'après diffusion dans l'espace intercellulaire.

Les astrocytes interviennent dans le contrôle de la composition du milieu extracellulaire local. Ils expriment ainsi un canal perméable à l'eau, l'aquaporine de type 4 (AQP4) qui jouerait un rôle dans l'homéostasie du milieu extracellulaire en facilitant les mouvements d'eau entre les différents compartiments.

Divers échangeurs ou transporteurs ioniques participent à la régulation des concentrations ioniques intra- et extracellulaire, en particulier les concentrations calcique intracellulaire et potassique extracellulaire, grâce à des canaux ioniques spécifiques et à une pompe Na^+ - K^+ membranaire.

L'organisation en « réseau » des astrocytes, assurée par la présence de nombreuses jonctions communicantes permet, entre autres, une dilution rapide des ions K^+ recaptés. Un dysfonctionnement des canaux formant les jonctions communicantes peut induire l'épilepsie.

Les astrocytes interviennent également dans la régulation du pH extracellulaire grâce à un co-transporteur Na^+ - HCO_3^- et à des échangeurs Na^+ - H^+ et Cl^- - HCO_3^- .

2. Les oligodendrocytes

Les oligodendrocytes se différencient tardivement au cours du développement. Leur guidage est assuré à la fois par les neurones et par les astrocytes, en particulier par libération de PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), mais aussi sous l'effet du β -FGF (*Fibroblast Growth Factor*), de l'insuline, des hormones thyroïdiennes et stéroïdes, du glutamate, etc.

Les oligodendrocytes forment une gaine de myéline autour de certains axones du SNC. Leur corps cellulaire est localisé au sein des faisceaux d'axones et leurs expansions composent des languettes membranaires qui s'enroulent autour des axones, formant une gaine de myéline. Ces segments myélinisés ont une longueur d'environ 1 mm et sont séparés par des espaces où la membrane des axones est directement en contact avec le milieu extracellulaire : les nœuds de Ranvier (figure 3A).

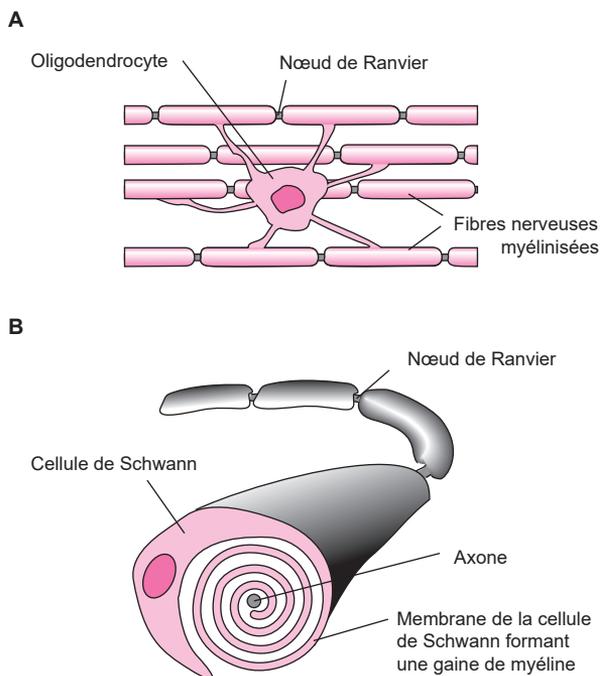


Figure 3 : Organisation anatomique des oligodendrocytes (A) et des cellules de Schwann (B)

Ces segments myélinisés sont responsables de l'isolation électrique de la fibre nerveuse et de la forte densité de canaux au niveau de ces nœuds de Ranvier.

Comme les **astrocytes**, ils participeraient au contrôle du fonctionnement neuronal. En particulier, les oligodendrocytes restent dynamiques chez l'adulte et peuvent augmenter ou diminuer l'épaisseur de la gaine de myéline autour des axones. Ils participent ainsi aux modifications structurales et fonctionnelles liées à l'apprentissage et à la consolidation mnésique.

Étant les seules cellules du SNC à être riches en anhydrase carbonique, ils participent de façon privilégiée à la régulation du pH extracellulaire.

Ils synthétisent et libèrent des molécules inhibitrices (**protéines NOGO**) de la croissance axonale et interviendraient ainsi dans l'établissement des limites substance grise-substance blanche au sein du SNC.

3. La microglie

La microglie est constituée de cellules gliales particulières, d'origine mésodermique. Elles sont peu nombreuses (environ 20 % des cellules gliales centrales) et semblent jouer un rôle essentiel au cours du développement embryonnaire, stade durant lequel elles se différencient à partir de monocytes sanguins qui ont franchi la barrière hémato-encéphalique. Ces cellules, mobiles et très polymorphes, possèdent des propriétés comparables à celles des monocytes et des macrophages périphériques. De ce fait, elles sont actuellement plutôt considérées comme des cellules immunitaires spécifiques.

Les cellules de la microglie éliminent par phagocytoses les substances étrangères qui pourraient pénétrer dans le cerveau par le liquide céphalorachidien.

Les cellules de la microglie peuvent être induites à exprimer les antigènes du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et à devenir des cellules présentatrices d'antigènes, signe d'une atteinte du SNC (traumatisme, infection, etc.). Ces cellules s'accumulent, en particulier, dans les régions de mort ou d'altération neuronale, telles que celles des maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, ou encore dans les lésions démyélinisantes de la sclérose en plaques (SEP) ou associées à la démence induite par le SIDA.

Les cellules de la microglie portent des récepteurs aux purines de type P2 qui jouent un rôle important dans le codage nociceptif au niveau de la moelle épinière. Les récepteurs ionotropiques de type P2X et les récepteurs métabotropiques de type P2Y, sont activés respectivement par l'ATP et des nucléotides purinergiques. En cas de lésion du tissu nerveux, ces récepteurs sont surexprimés, ce qui induit un processus inflammatoire par libération de cytokines.

4. Les cellules de Schwann

La plupart des cellules de Schwann forment une gaine de myéline autour de certains axones périphériques. Elles proviennent, pour l'essentiel, des crêtes neurales.

Les **cellules de Schwann** myélinisantes forment une gaine de myéline interrompue au niveau des **nœuds de Ranvier** (figure 3B). Dans le cas de ces cellules et contrairement aux oligodendrocytes, ce sont les cellules elles-mêmes qui s'enroulent autour de l'axone, une cellule de Schwann ne formant une gaine de myéline qu'autour d'un seul axone.

Ces cellules jouent essentiellement un rôle dans la conduction saltatoire des potentiels d'action, mais peuvent également intervenir dans la régénérescence des fibres nerveuses périphériques à la suite de lésions. Lors du développement, ces cellules synthétisent des molécules de la matrice extracellulaire, des molécules d'adhésion et des facteurs de croissance, fournissant un support trophique aux axones lors de la période de mort programmée.

Au niveau des jonctions neuromusculaires et lorsque des neurones ou des fibres musculaires ont été endommagés, les cellules de Schwann non myélinisantes phagocytent les fragments cellulaires et émettent des prolongements denses qui recouvrent la jonction. Elles induisent ainsi la repousse axonale et le guidage jusqu'à la jonction. D'une manière plus large, elles interviendraient dans les interactions trophiques entre terminaison axonale, fibre musculaire et elles-mêmes.

La différenciation des cellules de Schwann en cellules myélinisantes et non myélinisantes est réversible, ce qui facilite les phénomènes de régénération à la suite d'une lésion. Dans ce cas, les cellules de Schwann fournissent un support trophique et physique favorisant la repousse axonale. Ensuite, l'expression des gènes de synthèse de la myéline (PO, MBP, PMP22, etc.) est augmentée dans les cellules de Schwann, favorisant ainsi la remyélinisation.

Exemple

Cette propriété a été utilisée sous la forme d'implantation de cellules de Schwann, dans le but d'induire la remyélinisation chez les patients touchés par la sclérose en plaques. Cependant, leur interaction trop forte avec les astrocytes du système nerveux central les empêche d'atteindre les lésions et de remyéliniser efficacement les neurones touchés. Les recherches s'orientent donc de plus en plus vers des précurseurs de cellules de Schwann ou des cellules apparentées telles que les *Olfactory Ensheathing Cells* (cellules d'engainage des nerfs olfactifs) qui réagissent beaucoup moins avec les populations gliales du système nerveux central.

Le rôle de la myéline, constituant de la membrane des cellules de Schwann, est principalement celui d'isolant électrique, augmentant la distance de régénération du potentiel d'action et, par voie de conséquence, la vitesse de propagation de l'influx nerveux. Cependant, cette gaine de myéline est également métaboliquement active, présentant de nombreuses enzymes comme l'adénylyl cyclase, des phospholipases, etc. ainsi que des récepteurs cholinergiques muscariniques. Ceci permet de penser qu'elle participe à la communication nerveuse, bien que ce rôle soit encore mal élucidé.

Exemple

Les cellules de Schwann sont impliquées dans certaines pathologies du système nerveux périphérique telles que la maladie de Charcot-Marie-Tooth (ou CMT). Celle-ci est une neuropathie héréditaire sensitivo-motrice caractérisée par une démyélinisation des fibres nerveuses périphériques. Elle entraîne des troubles de la marche et une déformation fréquente des pieds. Cette maladie peut se déclarer dès l'enfance, mais également se développer à l'âge adulte.



Comme dans toutes les autres cellules vivantes, la membrane plasmique des neurones est soumise en permanence à une tension, ou **différence de potentiel (ddp)**. Cette ddp, lorsqu'elle est stable, est appelée **potentiel de repos** : celui-ci est en général de 60 mV pour les neurones (figure 1), mais peut varier selon les cellules entre 40 mV et 110 mV. Le potentiel électrochimique qui lui correspond constitue une réserve d'énergie potentielle. Par ailleurs, la membrane des cellules eucaryotes, ainsi que les deux milieux qu'elle sépare, possèdent des propriétés électriques spécifiques.

1. Le potentiel de repos

Les milieux extra- et intra-cellulaires sont des milieux aqueux contenant des ions en solution, et de composition différente. Ces ions sont des éléments chargés électriquement, soit de façon positive (cations), soit de façon négative (anions). De ce fait, l'inégale répartition de part et d'autre de la membrane plasmique génère une différence de potentiel. Ainsi, en termes d'électricité, on peut comparer les deux faces d'une membrane aux deux pôles d'un générateur de tension d'une valeur de 60 mV dont le pôle négatif serait situé à l'intérieur de la cellule et le pôle positif à l'extérieur. Compte tenu du fait que le pôle négatif est intracellulaire, le potentiel de repos est exprimé sous la forme -60 mV. Les neurones, par la présence de canaux ioniques sensibles à la tension, ont pour spécificité de pouvoir utiliser cette énergie afin de coder les informations qu'ils véhiculent.

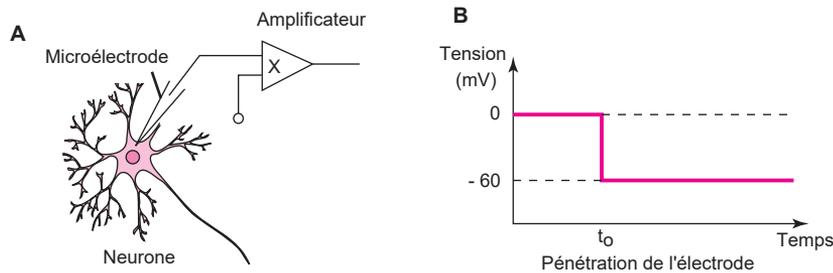


Figure 1 : La différence de potentiel transmembranaire de repos

A – Dispositif expérimental ; B – Mesure réalisée

2. Les composants électriques membranaires

À l'échelle moléculaire, la membrane plasmique des cellules eucaryotes est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle viennent s'insérer des protéines. Ces dernières peuvent présenter des configurations très différentes, ou changer de configuration en fonction de divers stimuli.

■ La bicouche de phospholipides et la capacité membranaire

Les phospholipides membranaires, de par leurs terminaisons hydrophobes, constituent des éléments électriquement non conducteurs (ou très faiblement). Ceci confère à la membrane plasmique des propriétés électriques de condensateur, représentées sous forme d'une capacité C_m (figure 2A). La présence de cette capacité C_m ne modifie pas la valeur de la ddp transmembranaire U_m , mais joue un rôle de « réservoir » de charges, absorbant les variations instantanées sur les deux faces de la membrane.