TOUT EN FICHES

*Sous la direction de* Daniel Richard

Yves Gioanni
Monique Gauthier
Jean-François Camps
Daniel Eugène

COURS DE

# NEUROSCIENCES

**LICENCE 3, MASTER, SANTÉ**

**2e édition**

DUNOD

LES + EN LIGNE

Pour aller plus loin et mettre toutes les chances de votre côté, des ressources complémentaires sont disponibles sur le site www.dunod.com.

Connectez-vous à la page de l'ouvrage (grâce aux menus déroulants, ou en saisissant le titre, l'auteur ou l'ISBN dans le champ de recherche de la page d'accueil).
Sur la page de l'ouvrage, sous la couverture, cliquez sur le lien « LES + EN LIGNE ».

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.

© Dunod, 2013, 2021

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

ISBN 978-2-10-083133-3

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 IX
Organisation générale de l'ouvrage X
Liste des abréviations XII

**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 sensitives Ia et les motoneurones $\alpha$ 358
Fiche 110 Multiplicité des effets centraux des fibres sensitives 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 héminégligence 638

Bibliographie 643

Index 645

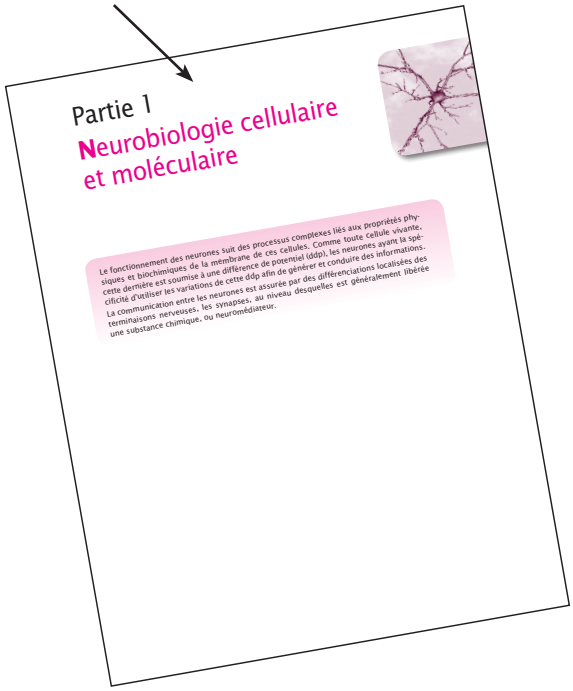
# Remerciements

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

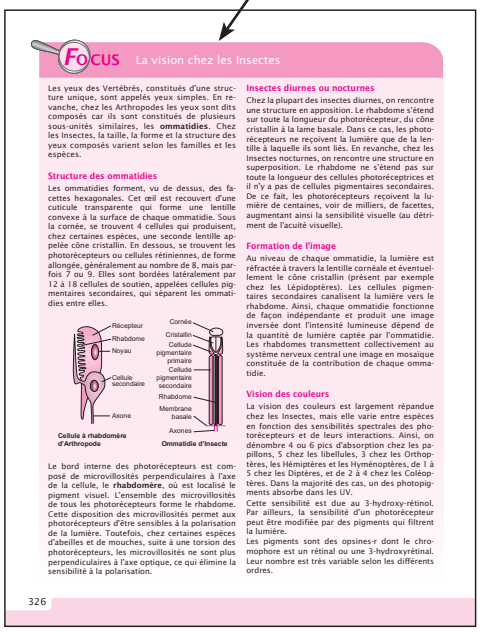
# Organisation générale

Le cours est structuré
en 5 **parties** et **20 chapitres**


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 neurométiateur.

Des focus thématiques en fin
de chaque partie


FOCUS La vision chez les Insectes

Les yeux des Vertébrés, constitués d'une structure unique, sont appelés yeux simples. En revanche, chez les Arthropodes les yeux sont dits composés car ils sont constitués de plusieurs sous-unités similaires, les **ommatidies**. Chez les Insectes, la taille, la forme et la structure des yeux composés varient selon les familles et les espèces.

**Structure des ommatidies**

Les ommatidies forment, vu de dessus, des facettes hexagonales. Cet œil est recouvert d'une cuticule transparente qui forme une lentille convexe à la surface de chaque ommatidie. Sous la cornée, se trouvent 4 cellules qui produisent, chez certaines espèces, une seconde lentille appelée cône cristallin. En dessous, se trouvent les photorécepteurs ou cellules rétiniennes, de forme allongée, généralement au nombre de 8, mais parfois 7 ou 9. Elles sont bordées latéralement par 12 à 18 cellules de soutien, appelées cellules pigmentaires secondaires, qui séparent les ommatidies entre elles.

Récepteur
Rhabdome
Noyau
Cellule secondaire
Axone
Cellule à rhabdomère d'Arthropode
Cornée
Cristallin
Cellule pigmentaire primaire
Cellule pigmentaire secondaire
Rhabdome
Membrane basale
Axones
Ommatidie d'Insecte

Le bord interne des photorécepteurs est composé de microvillosités perpendiculaires à l'axe de la cellule, le **rhabdomère**, 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.

**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 absorbe dans les UV.

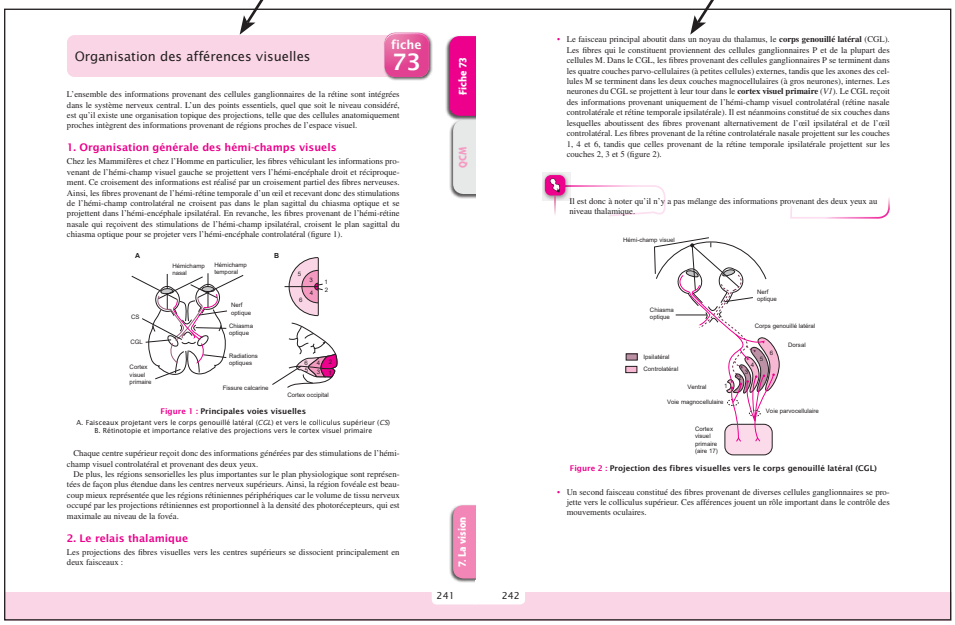
Cette sensibilité est due au 3-hydroxy-rétinol. Par ailleurs, la sensibilité d'un photorécepteur peut être modifiée par des pigments qui filtrent la lumière.

Les pigments sont des opsines-r dont le chromophore est un rétinal ou une 3-hydroxyrétinal. Leur nombre est très variable selon les différents ordres.

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 hémi-champs visuels**

Chez les Mammifères et chez l'Homme en particulier, les fibres véhiculant les informations provenant de l'hémi-champ 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'hémi-champ controlatéral 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'hémi-champ ipsilatéral, croisent le plan sagittal du chiasma optique pour se projeter vers l'hémi-encéphale controlatéral (figure 1).

A
Hémichamp nasal
Hémichamp temporal
CS
CGL
Nerf optique
Chiasma optique
Radiations optiques
Cortex visuel primaire
B
Fissure calcarine
Cortex occipital

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'hémi-champ visuel controlatéral 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 fovéale est beaucoup mieux représentée que les régions rétiniennes périphériques car le volume de tissu nerveux occupé par les projections rétiniennes est proportionnel à la densité des photorécepteurs, qui est maximale au niveau de la fovéa.

**2. Le relais thalamique**

Les projections des fibres visuelles vers les centres supérieurs se dissocient principalement en deux faisceaux :

- Le faisceau principal aboutit dans un 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 magnocellulaires (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'hémi-champ visuel controlatéral (rétine nasale controlatérale 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 controlatéral. Les fibres provenant de la rétine controlatérale 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).

Il est donc à noter qu'il n'y a pas mélange des informations provenant des deux yeux au niveau thalamique.

Hémi-champ visuel
Nerf optique
Chiasma optique
Corps genouillé latéral
Dorsal
Ipsilatéral
Controlatéral
Ventral
Voie magnocellulaire
Voie parvocellulaire
Cortex visuel primaire (aire 17)

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

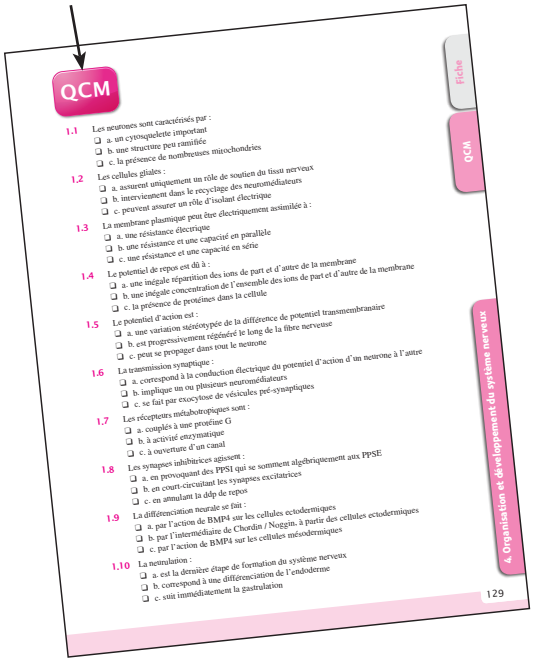
- Un second faisceau constitué des fibres provenant de diverses cellules ganglionnaires se projette vers le colliculus supérieur. Ces afférences jouent un rôle important dans le contrôle des mouvements oculaires.

Fiche 73 — QCM — 7. La vision

241 242

# de l'ouvrage

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



QCM

1.1 Les neurones sont caractérisés par :
- ❑ a. un cytosquelette important
- ❑ b. une structure peu ramifiée
- ❑ c. la présence de nombreuses mitochondries

1.2 Les cellules gliales :
- ❑ a. assurent uniquement un rôle de soutien du tissu nerveux
- ❑ b. interviennent dans le recyclage des neurométiateurs
- ❑ c. peuvent assurer un rôle d'isolant électrique

1.3 La membrane plasmique peut être électriquement assimilée à :
- ❑ a. une résistance électrique
- ❑ b. une résistance et une capacité en parallèle
- ❑ c. une résistance et une capacité en série

1.4 Le potentiel de repos est dû à :
- ❑ a. une inégale répartition des ions de part et d'autre de la membrane
- ❑ b. une inégale concentration de l'ensemble des ions de part et d'autre de la membrane
- ❑ c. la présence de protéines dans la cellule

1.5 Le potentiel d'action est :
- ❑ a. une variation stéréotypée de la différence de potentiel transmembranaire
- ❑ b. est progressivement régénéré le long de la fibre nerveuse
- ❑ c. peut se propager dans tout le neurone

1.6 La transmission synaptique :
- ❑ a. correspond à la conduction électrique du potentiel d'action d'un neurone à l'autre
- ❑ b. implique un ou plusieurs neurométiateurs
- ❑ c. se fait par exocytose de vésicules pré-synaptiques

1.7 Les récepteurs métabotropiques sont :
- ❑ a. couplés à une protéine G
- ❑ b. à activité enzymatique
- ❑ c. à ouverture d'un canal

1.8 Les synapses inhibitrices agissent :
- ❑ a. en provoquant des PPSI qui se somment algébriquement aux PPSE
- ❑ b. en court-circuitant les synapses excitatrices
- ❑ c. en annulant la ddp de repos

1.9 La différenciation neurale se fait :
- ❑ a. par l'action de BMP4 sur les cellules ectodermiques
- ❑ b. par l'intermédiaire de Chordin / Noggin, à partir des cellules ectodermiques
- ❑ c. par l'action de BMP4 sur les cellules mésodermiques

1.10 La neurulation :
- ❑ a. est la dernière étape de formation du système nerveux
- ❑ b. correspond à une différenciation de l'endoderme
- ❑ c. suit immédiatement la gastrulation

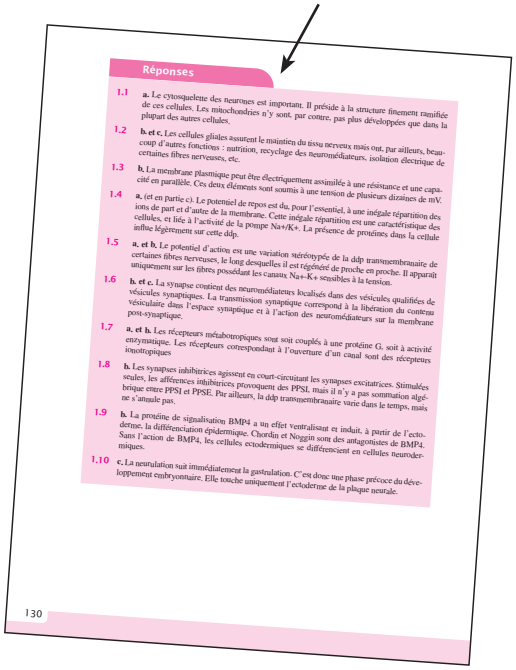
Fiche

QCM

4. Organisation et développement du système nerveux

129

Les **réponses** commentées au verso



Réponses

1.1 **a.** Le cytosquelette des neurones est important. Il préside à la structure finement ramifiée de ces cellules. Les mitochondries n'y sont, par contre, pas plus développées que dans la plupart des autres cellules.

1.2 **b. et c.** Les cellules gliales assurent le maintien du tissu nerveux mais ont, par ailleurs, beaucoup d'autres fonctions : nutrition, recyclage des neurométiateurs, isolation électrique de certaines fibres nerveuses, etc.

1.3 **b.** La membrane plasmique peut être électriquement assimilée à une résistance et une capacité en parallèle. Ces deux éléments sont soumis à une tension de plusieurs dizaines de mV.

1.4 **a.** (et en partie c). Le potentiel de repos est dû, pour l'essentiel, à une inégale répartition des ions de part et d'autre de la membrane. Cette inégale répartition est une caractéristique des cellules, et liée à l'activité de la pompe Na+/K+. La présence de protéines dans la cellule influe légèrement sur cette ddp.

1.5 **a. et b.** Le potentiel d'action est une variation stéréotypée de la ddp transmembranaire de certaines fibres nerveuses, le long desquelles il est régénéré de proche en proche. Il apparaît uniquement sur les fibres possédant les canaux Na+-K+ sensibles à la tension.

1.6 **b. et c.** La synapse contient des neurométiateurs localisés dans des vésicules qualifiées de vésicules synaptiques. La transmission synaptique correspond à la libération du contenu vésiculaire dans l'espace synaptique et à l'action des neurométiateurs sur la membrane post-synaptique.

1.7 **a. et b.** Les récepteurs métabotropiques sont soit couplés à une protéine G, soit à activité enzymatique. Les récepteurs correspondant à l'ouverture d'un canal sont des récepteurs ionotropiques

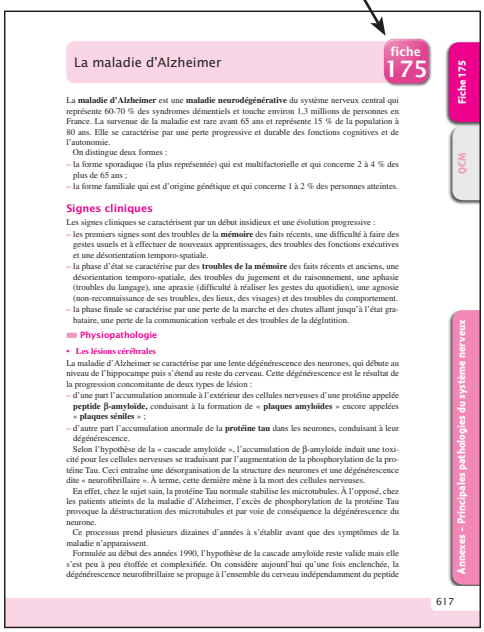
1.8 **b.** Les synapses inhibitrices agissent en court-circuitant les synapses excitatrices. Stimulées seules, les afférences inhibitrices provoquent des PPSI, mais il n'y a pas sommation algébrique entre PPSI et PPSE. Par ailleurs, la ddp transmembranaire varie dans le temps, mais ne s'annule pas.

1.9 **b.** La protéine de signalisation BMP4 a un effet ventralisant et induit, à partir de l'ectoderme, la différenciation épidermique. Chordin et Noggin sont des antagonistes de BMP4. Sans l'action de BMP4, les cellules ectodermiques se différencient en cellules neuroderm-iques.

1.10 **c.** La neurulation suit immédiatement la gastrulation. C'est donc une phase précoce du développement embryonnaire. Elle touche uniquement l'ectoderme de la plaque neurale.

130

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



La maladie d'Alzheimer — fiche 175

La **maladie d'Alzheimer** est une **maladie neurodégénérative** du système nerveux central qui représente 60-70 % des syndromes démentiels et touche environ 1,3 millions de personnes en France. La survenue de la maladie est rare avant 65 ans et représente 15 % de la population à 80 ans. Elle se caractérise par une perte progressive et durable des fonctions cognitives et de l'autonomie.

On distingue deux formes :
- la forme sporadique (la plus représentée) qui est multifactorielle et qui concerne 2 à 4 % des plus de 65 ans ;
- la forme familiale qui est d'origine génétique et qui concerne 1 à 2 % des personnes atteintes.

**Signes cliniques**

Les signes cliniques se caractérisent par un début insidieux et une évolution progressive :
- les premiers signes sont des troubles de la **mémoire** des faits récents, une difficulté à faire des gestes usuels et à effectuer de nouveaux apprentissages, des troubles des fonctions exécutives et une désorientation temporo-spatiale.
- la phase d'état se caractérise par des **troubles de la mémoire** des faits récents et anciens, une désorientation temporo-spatiale, des troubles du jugement et du raisonnement, une aphasie (troubles du langage), une apraxie (difficulté à réaliser les gestes du quotidien), une agnosie (non-reconnaissance de ses troubles, des, deux, des visages) et des troubles du comportement.
- la phase finale se caractérise par une perte de la marche et des chutes allant jusqu'à l'état grabataire, une perte de la communication verbale et des troubles de la déglutition.

**Physiopathologie**

• **Les lésions cérébrales**

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une lente dégénérescence des neurones, qui débute au niveau de l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau. Cette dégénérescence est le résultat de la progression concomitante de deux types de lésion :
- d'une part l'accumulation anormale à l'extérieur des cellules nerveuses d'une protéine appelée **peptide β-amyloïde,** conduisant à la formation de « **plaques amyloïdes** » encore appelées « **plaques séniles** » ;
- d'autre part l'accumulation anormale de la **protéine tau** dans les neurones, conduisant à leur dégénérescence.

Selon l'hypothèse de la « cascade amyloïde », l'accumulation de β-amyloïde induit une toxicité pour les cellules nerveuses se traduisant par l'augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau. Ceci entraîne une désorganisation de la structure des neurones et une dégénérescence dite « neurofibrillaire ». À terme, cette dernière mène à la mort des cellules nerveuses.

En effet, chez le sujet sain, la protéine Tau normale stabilise les microtubules. À l'opposé, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'excès de phosphorylation de la protéine Tau provoque la déstructuration des microtubules et par voie de conséquence la dégénérescence du neurone.

Ce processus prend plusieurs dizaines d'années à s'établir avant que des symptômes de la maladie n'apparaissent.

Formulée au début des années 1990, l'hypothèse de la cascade amyloïde reste valide mais elle s'est peu à peu étoffée et complexifiée. On considère aujourd'hui qu'une fois enclenchée, la dégénérescence neurofibrillaire se propage à l'ensemble du cerveau indépendamment du peptide

Fiche 175

QCM

Annexes – Principales pathologies du système nerveux

617

## Et aussi…

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

**Points clés**

**À noter**

Exemple **Exemples**

**Renvois aux autres fiches**

# 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 : *Cocaïne Amphétamine 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 primaries, (*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 : *Fibroblasict 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-Derivated 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 : G*lucagon like peptide*
GLT : Transporteur du glutamate
GLUT : Transporteurs de glucose
GMPc : Guanosine MonoPhosphate cyclique
GnRH, LHRH : *Gonadotrophin-realeasing hormone*
GP : *Globus pallidus*
GPCR : *G-protein couples 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 intermédio-latéral
$IP_3$ : Inositol TriPhosphate
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LBD : *Ligand binding domain*

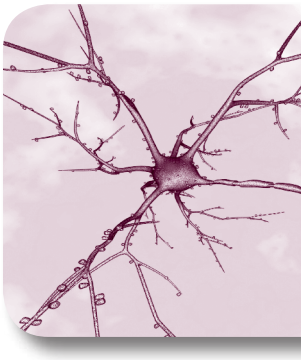
LC : Locus coeruleus
LH : *Luteotrophic hormone*
LPT : Tegmentum lateral-pontin
LTD : Noyau tégmental latéro-dorsal
MI : Aire motrice primaire
MAO : MonoAmines Oxydases
MAP : *Mitogen-Activated Protein*
MAP : *Microtubule Associated Proteins*
MCH : *Melanin Concentrating Hormone*
MEC : Matrice Extracellulaire
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-derivated 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
$PLA_2$ : PhosphoLipase $A_2$
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 proteines 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 kD*a
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 : Tétraéthylammonium
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 : *Transmenbrane 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 : *Uncompled protein* ou thermogénine
VI : aire visuelle primaire
VA : Noyau ventral antérieur du thalamus
VAMP : *Vesicule 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.

# fiche 1 La cytologie du neurone

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).

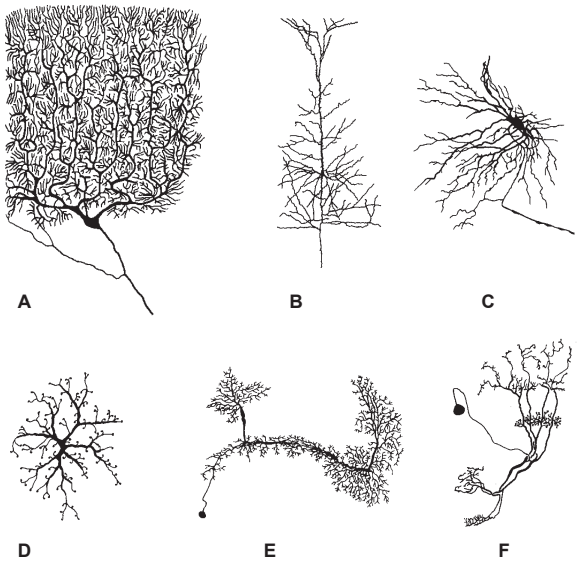



**Figure 1 : Morphologie de quelques neurones**

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

Planches couleur IV et V

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.

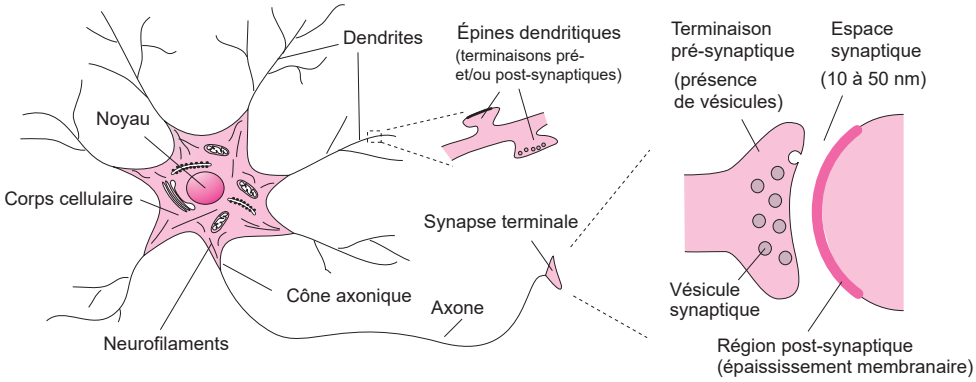



**Figure 2 : Représentation schématique d'un neurone**

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 $\alpha$ et $\beta$ 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 $\beta$ et $\gamma$) 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.

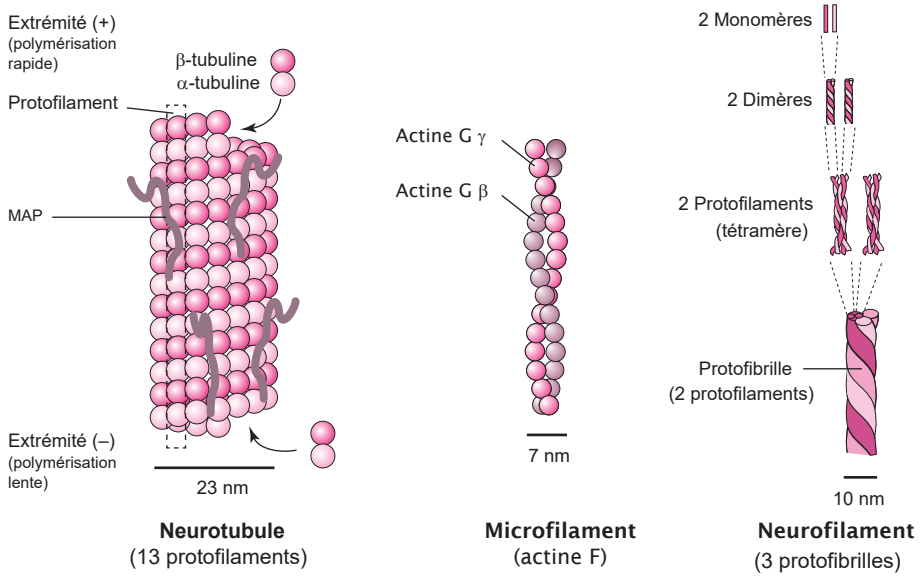



**Figure 3 : Structure moléculaire des principaux éléments du cytosquelette neuronal**

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-innerver 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 mm·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 mm·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 mm·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*).

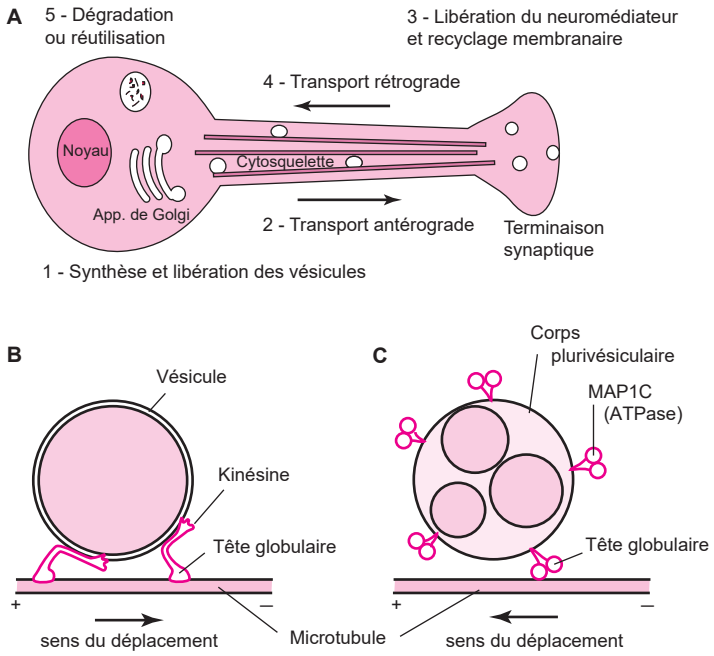



**Figure 4 : Transports vésiculaires au sein de l'axone**

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

# fiche 2 Les cellules gliales

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.

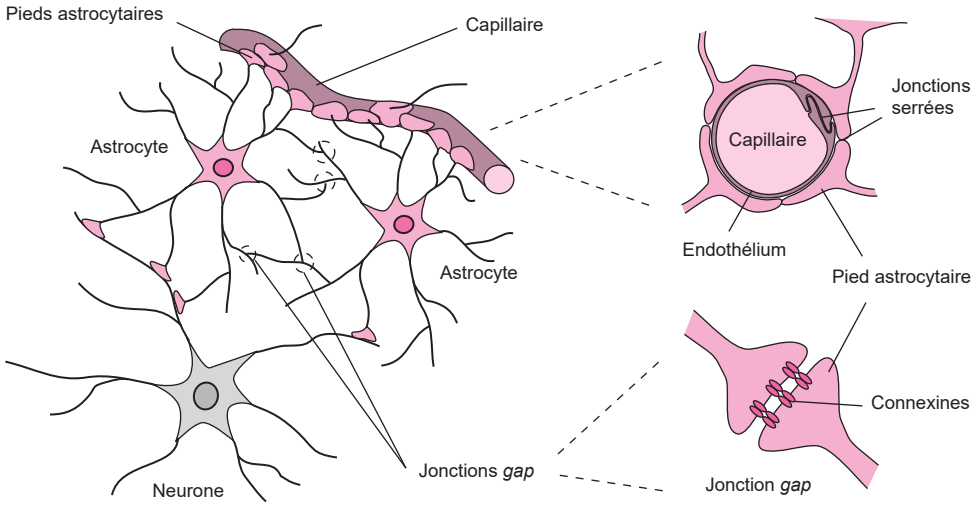



**Figure 1 : Organisation des astrocytes en réseaux**

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.

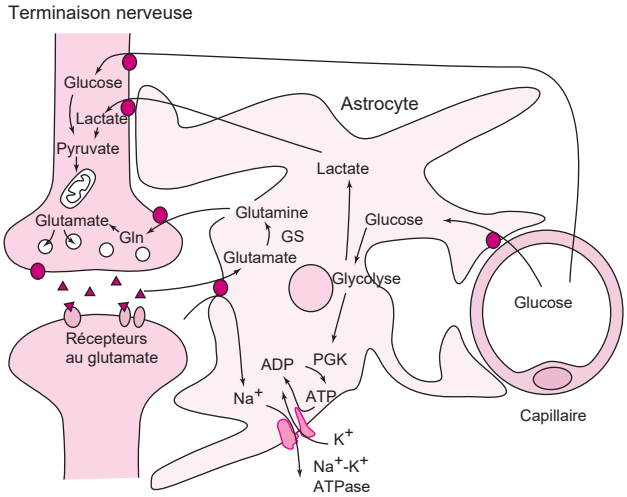



**Figure 2 : Principaux rôles métaboliques des astrocytes dans le fonctionnement d'une synapse glutamatergique**

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- Derivated Nerve growth Factor*) ou le BDNF (*Brain-Derivated 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 détoxication 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-Derivated 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).

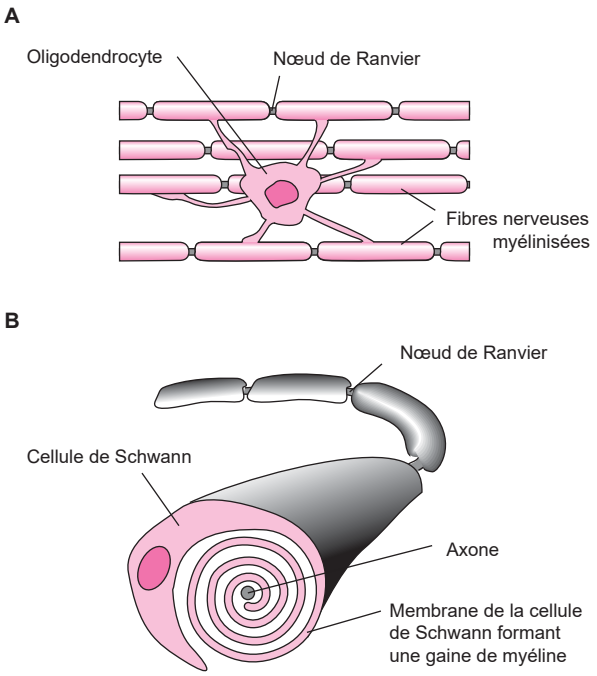



**Figure 3 : Organisation anatomique des oligodendrocytes (A) et des cellules de Schwann (B)**

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.

Planche Couleur VI

## 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 Ensheating 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.

# fiche 3 Les propriétés électriques de la membrane plasmique

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.

Fiche 5

## 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.

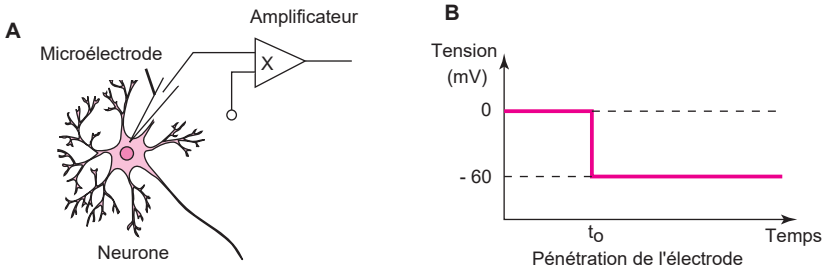



**Figure 1 : La différence de potentiel transmembranaire de repos**
A – Dispositif expérimental ; B – Mesure réalisée

## 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.

Généralement la valeur de cette capacité membranaire $C_m$ varie peu d'un élément de membrane à l'autre et est en moyenne de 1 µF·cm$^{-2}$.

## Les protéines membranaires et la résistance membranaire transversale

Les protéines transmembranaires sont des molécules chargées qui, par leur changement de conformation possible, sont susceptibles de conduire un courant électrique.

Cette propriété peut alors être schématisée par une conductance membranaire transversale ($g_m$), ou par son inverse qui correspond à la résistance membranaire transversale $R_m = 1/g_m$ (figure 2B).

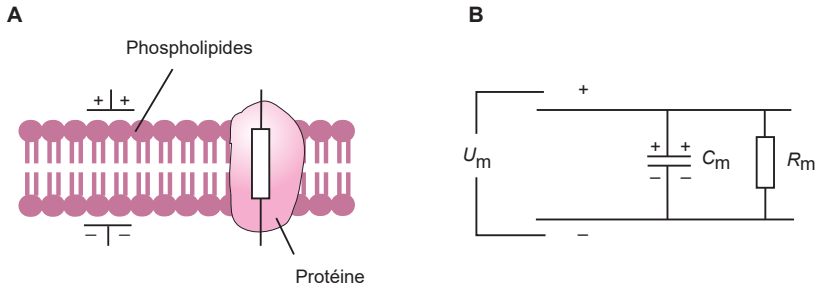



**Figure 2 : Représentation schématique d'une portion de membrane plasmique et schéma électrique équivalent**

A – Phospholipides et protéines ; B – Schéma électrique équivalent

Par ailleurs, certaines protéines constituent des canaux ioniques par lesquels certains ions peuvent circuler. Ces canaux se comportent donc comme des générateurs de courant à conductance élevée, ou résistance faible (figure 3A).

De plus, certaines protéines-canaux peuvent présenter une configuration ouverte ou fermée, selon leur état. Dans ce cas, le générateur de courant et la résistance électrique que constituent ces molécules peuvent varier en fonction de leur état (figure 3B).

Enfin, la pompe $Na^+/K^+$, qui rejette trois ions $Na^+$ vers l'extérieur contre l'entrée de deux ions $K^+$ joue un rôle de générateur de courant, même si ce dernier participe peu à la ddp transmembranaire, mais plus exactement à son maintien. De même que les protéines-canaux, cette protéine permet le passage d'ions et présente donc une certaine conductance.

Ainsi, selon la nature et la densité des protéines, la résistance membranaire $R_m$ varie de façon importante et peut atteindre des valeurs allant de 100 à 10 000 Ω·cm$^2$, soit une conductance allant de $10^{-4}$ à $10^{-2}$ S·cm$^{-2}$.

## Les milieux intra- et extracellulaires et la résistance membranaire longitudinale

Les propriétés électriques évoquées ci-dessus concernent uniquement la membrane plasmique. Or, celle-ci sépare deux milieux, intra- et extracellulaires. Ce sont l'un comme l'autre des solutions salines, conductrices. Le long de la membrane, ils constituent donc l'équivalent de deux résistances longitudinales ($R_{L\,int}$ et $R_{L\,ext}$) (figure 3B).

Ces résistances longitudinales influent sur la conduction électrique le long de la membrane. Plus celles-ci sont faibles et plus les courants électriques peuvent être conduits aisément. À l'opposé, plus les résistances longitudinales sont élevées, moins les courants pourront se propager sur des distances importantes.

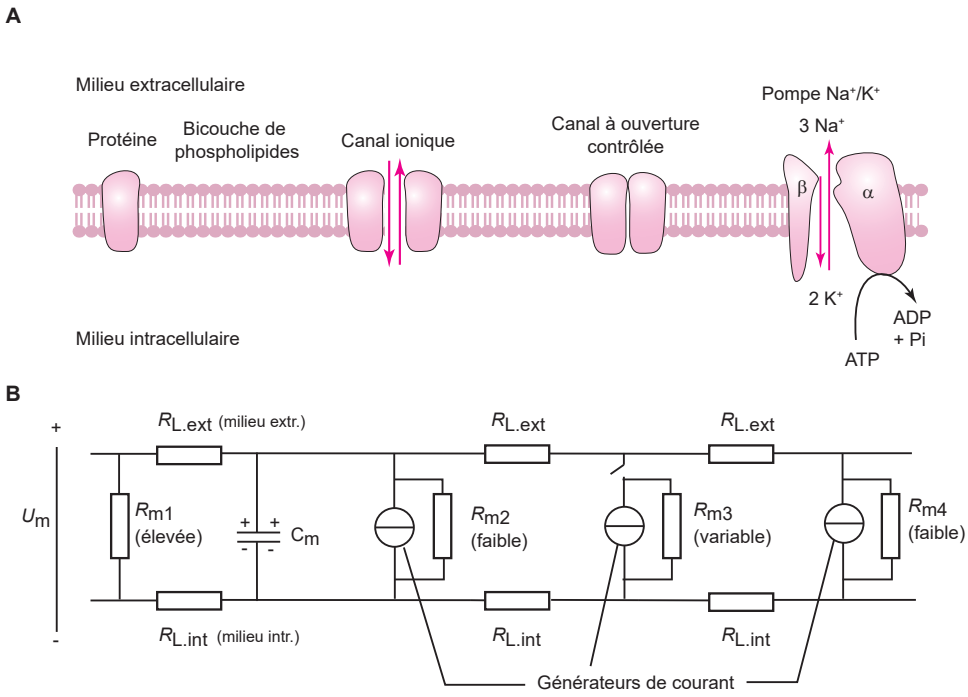



**Figure 3 : Représentations schématiques de la membrane plasmique et des milieux qu'elle sépare**

A – Phospholipides et différentes protéines transmembranaires ; B – Schéma électrique équivalent

La composition des milieux intra- et extracellulaires étant relativement constante, leur résistance dépend essentiellement du volume conducteur qu'ils représentent.

Ainsi, la résistance longitudinale du milieu intracellulaire dépend pour l'essentiel du diamètre de l'élément cellulaire au point considéré. Par exemple, une dendrite de gros diamètre aura une résistance longitudinale plus faible qu'une dendrite de fin diamètre, son volume conducteur étant plus important. De la même manière, le volume conducteur de l'espace extracellulaire dépend de la proximité des cellules voisines, neurones ou cellules gliales, dans le cas du système nerveux. Ainsi, par exemple, la gaine de myéline formée autour de certains axones par les oligodendrocytes ou les cellules de Schwann, diminue fortement l'espace extracellulaire local, provoquant une forte augmentation de la résistance longitudinale locale.

# Les constantes de temps et d'espace de la membrane plasmique

fiche 4

Les propriétés électriques de la membrane plasmique et des milieux qu'elle sépare lui confèrent certaines particularités en cas de variations de la différence de potentiel transmembranaire (ddp).

## 1. Réponse locale et constante de temps

Si l'on applique un échelon de courant entre les deux faces de la membrane plasmique d'un neurone (figure 1A), orienté de manière à diminuer la ddp transmembranaire (effet dépolarisant), on peut alors constater que la ddp transmembranaire ne se modifie pas instantanément (figure 1B). De même que dans des circuits électriques, cette variation de la ddp enregistrée suit une courbe exponentielle en fonction du temps :

$$U_t = U_0[1-e^{-t/\tau}].$$

Par définition, la constante de temps ($\tau$) correspond au produit des valeurs de la résistance et du condensateur en parallèle, et s'exprime en secondes :

$$\tau(\mathrm{s}) = R_\mathrm{m}(\Omega)\cdot C_\mathrm{m}(\mathrm{F})$$

Cette valeur peut se déduire graphiquement en mesurant le temps nécessaire pour que la ddp transmembranaire atteigne 63 % de sa valeur maximale (pour $t = \tau$, $U_t = U_0\cdot[1-e^{-1}]$) (figure 1B).

Pour une fraction de membrane neuronale, la constante de temps est le reflet de sa « rapidité » à réagir à une modification de la ddp transmembranaire, et dépend pour l'essentiel de la résistance transversale locale (figure 1C). Ainsi, une portion de membrane de fibre nerveuse possédant peu de protéines-canaux, et ayant donc une résistance $R_\mathrm{m}$ élevée, répondra lentement à une variation du courant transmembranaire ($\tau$ élevée). À l'opposé, une portion de membrane de fibre nerveuse ayant une densité en protéines-canaux élevée, et ayant donc une résistance $R_\mathrm{m}$ faible, répondra plus rapidement à la même variation de courant ($\tau$ faible).

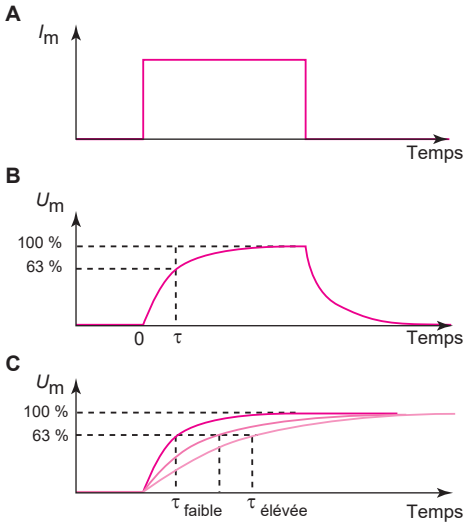



**Figure 1 : Constante de temps de la réponse membranaire à un échelon de courant**

A – Échelon de courant d'origine ($I_\mathrm{m}$) ; B – Mesure de la constante de temps ;
C – Impact de différentes constantes de temps

## 2. Réponse propagée et constante d'espace

De façon comparable, si l'on applique un échelon de courant en un point A d'une fibre nerveuse et que l'on mesure cette fois les variations de la ddp transmembranaire en différents points A, B, C et D, de plus en plus éloignés du point d'application, on constate que l'amplitude de ces variations diminue de A à D (figure 2A).

Les courants électriques qui circulent, traversent à la fois les résistances longitudinales des milieux intra- et extracellulaires, et les éléments de résistance transversale de la membrane. L'amplitude des variations de ddp mesurées va alors en diminuant de A à D, de manière exponentielle, comme dans le cas d'un câble électrique (*cable theory*) (figure 2C).

Ce phénomène est lié, dans ce cas, au rapport entre les éléments de résistance longitudinale ($R_L$, représentant la somme des $R_L$ intra et extra cellulaires) et de résistance transversale ($R_m$).

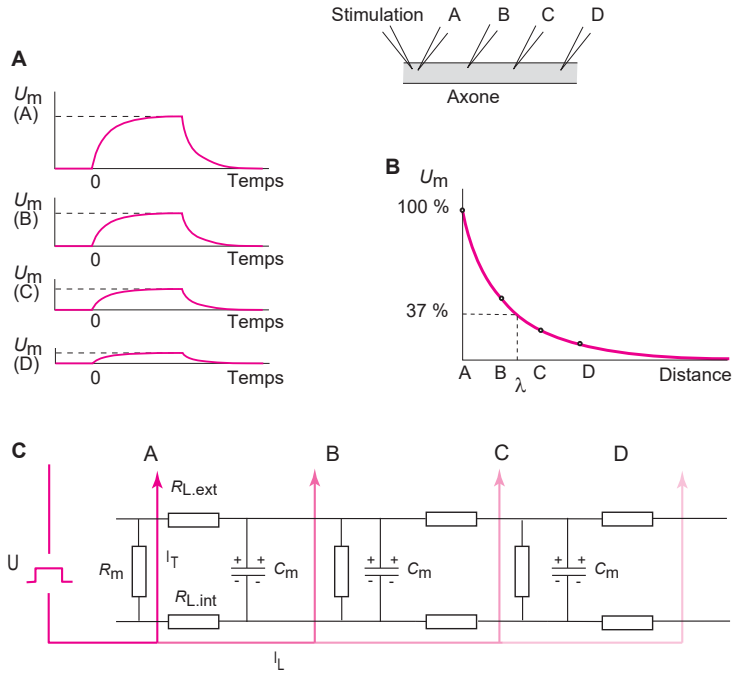



**Figure 2 : La constante d'espace de la membrane neuronale**

A – Un échelon de tension appliqué en un point s'affaiblit progressivement en fonction de la distance ; B – Évolution exponentielle de la ddp transmembranaire en fonction de la distance ; C – Schéma électrique équivalent

Cette diminution de la tension est exponentielle en fonction de la distance entre le point d'application et le point d'enregistrement. La distance correspondant à une baisse de 63 % de la tension de départ, constitue ce que l'on appelle la constante d'espace (λ) (figure 2B) :

$$U_x = U_0 \cdot e^{-x/\lambda}, \text{ avec } \lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_{Lint} + R_{Lext}}}$$

Si la résistance longitudinale $R_L$ est faible, la chute de tension est faible et le phénomène initial peut être conduit sur une grande distance ; la constante d'espace λ est alors élevée. À l'inverse, si $R_L$ est élevée, la chute de tension est importante et le phénomène initial décroît très vite ; dans ce cas, λ est faible.

Une fibre de fin diamètre, à $R_L$ élevée, subit une diminution rapide de la tension appliquée, et ne conduit l'information que sur de faibles distances. À l'opposé, une fibre de gros diamètre (ou le corps cellulaire d'un neurone) peut transmettre ces variations sur de grandes distances, sans affaiblissement.

La résistance transversale ($R_m$) influe également sur la conduction le long de la membrane. Elle représente en effet un lieu de courants de fuite, diminuant d'autant le courant qui passe dans l'élément résistif longitudinal suivant (figure 2C).

Ainsi, par exemple, l'ouverture de protéines-canaux locales, sous l'effet d'un neuromédiateur, peut diminuer fortement la résistance transmembranaire $R_m$, faisant chuter le courant qui traverse la résistance longitudinale, et donc l'amplitude de la variation de ddp sur l'élément de membrane suivant.

**Exemple**

C'est ce qui se produit, par exemple, lors de l'action de synapses inhibitrices. L'activation de la région post-synaptique produit l'ouverture de protéines canaux, (par exemple perméables aux ions chlorure lors de la mise en jeu du GABA), ce qui augmente la conductance membranaire locale. Ainsi, si dans le même temps une terminaison excitatrice est stimulée, les courants post-synaptiques excitateurs développent une variation de tension plus faible qu'en absence de stimulation inhibitrice.

Les fibres nerveuses peuvent conduire des variations de leur potentiel de repos de façon électrique « à la manière d'un câble électrique ». Ce type de variation est appelé « potentiel électrotonique ».

L'« avantage » fonctionnel de cette conduction est qu'elle est immédiate (à l'échelle de la cellule), son « inconvénient » majeur est qu'elle est décroissante et liée en particulier au diamètre des fibres et à la composition de la membrane plasmique en protéines-canaux.

# fiche 5 La notion de potentiel d'équilibre ionique

Les charges électriques en milieu aqueux étant portées par des ions, il faut rechercher l'origine de cette ddp transmembranaire dans une inégale répartition des ions entre les deux compartiments séparés par la membrane.

## 1. Le potentiel d'équilibre des ions

Lorsque deux compartiments liquidiens ayant chacun une concentration ionique différente sont séparés par une membrane artificielle semi-perméable, c'est-à-dire perméable à certains ions et imperméable à d'autres, une ddp apparaît entre les deux faces de cette membrane (figure 1).

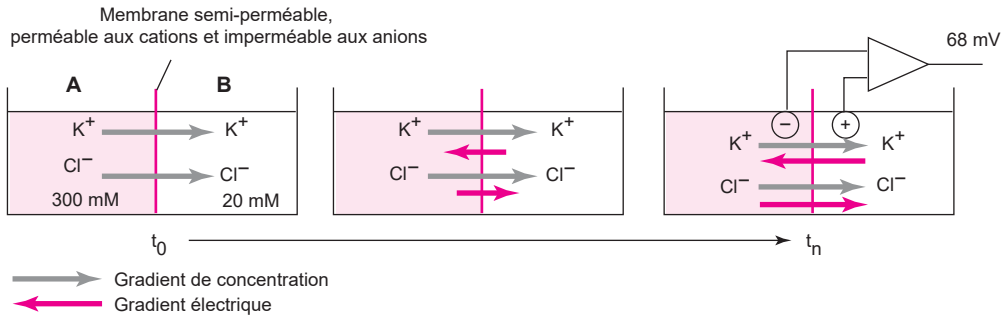



**Figure 1 : Formation du potentiel d'équilibre entre deux compartiments liquidiens séparés par une membrane semi-perméable**

Dans l'exemple de la figure 1, une membrane sélectivement perméable aux cations sépare deux compartiments ayant pour l'un (A) une forte concentration de KCl (300 mM) et pour l'autre, une faible concentration de KCl (20 mM). Cette différence de concentration crée immédiatement (instant $t_0$) un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane, qui tend à faire passer des ions $K^+$ et $Cl^-$ du compartiment A vers le compartiment B. Ce gradient de concentration est proportionnel au rapport des concentrations des ions entre les deux compartiments et s'exprime, pour l'ion $K^+$:

$E_K = -RT \cdot \text{Ln}\ [K]_A/[K]_B$ *(R = Constante des gaz parfaits = 8,314 joules/mol./°K ; T = T° Kelvin = T° Celsius + 273) (figure 2).*

La membrane étant imperméable aux anions, seuls les ions $K^+$ peuvent la traverser. Ce passage de charges positives crée un gradient électrique en polarisant la membrane (B positif par rapport à A). Cette polarisation locale de la surface membranaire est due au fait que la membrane se comporte comme une capacité, les ions $K^+$ restant accolés à la membrane côté B tandis que les ions $Cl^-$, imperméants, s'accumulent côté A. Ce gradient est donné par la formule :

Gradient électrique = $Z \cdot F \cdot E$ *(Z = valence de l'ion ; F = constante de Faraday = 96 500 coulombs/mol, E = potentiel membranaire)*

Ce gradient électrique, qui tend à retenir les charges positives dans le compartiment A et à repousser les charges négatives dans le compartiment B, augmente progressivement jusqu'à ce qu'il devienne équivalent et opposé au gradient de concentration pour les ions $K^+$ qui sont alors à l'équilibre. Ce potentiel d'équilibre peut donc s'exprimer par l'équation suivante, ou loi de Nernst :

$$E_{A/B} = E_{K^+} = (RT/ZF) \times \ln ([K^+]_B/[K^+]_A)$$