

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Introduction :

Notions de base concernant le fonctionnement du neurone et du système nerveux.

Homme : 10^{11} neurones

Synapses = jonctions anatomiquement spécialisées entre 2 neurones. 10^{15} synapses dans le SNC, donc en moyenne 10 000 synapses / neurones.

Paradoxe : nombre de gènes et complexité du cerveau.

Homme et souris : environ 21 000 gènes

Souris : 40×10^6 neurones et Homme : 10^{11} neurones

Complexité du cerveau de l'homme ne dépend pas du nombre de gènes mais de la réticulation des interactions des acteurs moléculaires (façon dont les gènes interagissent entre eux qui est important).

Rôle +++ de l'interaction avec le milieu = l'environnement :

L'activité nerveuse – l'expérience – peut s'inscrire de manière stable dans le réseau neuronal sous la forme d'une géométrie connexionnelle définie.

Rôle majeur dans la mise au point du réseau nerveux de l'individu, dans ses relations avec l'environnement et donc dans sa capacité à le représenter avec plus d'exactitude.

Plasticité = capacité générale du neurone et de ses synapses à changer de propriétés en fonction de leur activité.

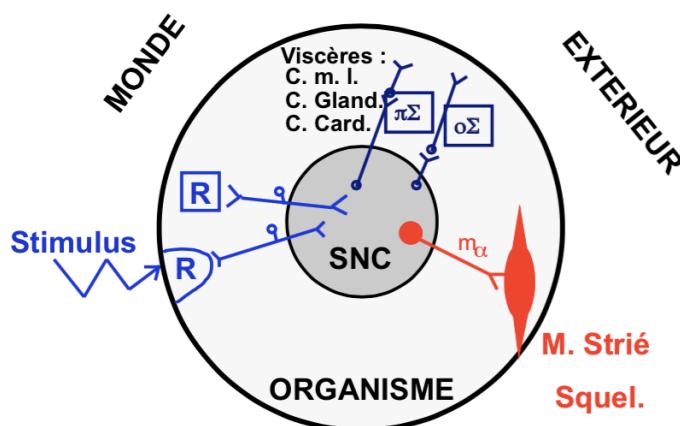
Les systèmes neuronaux sont ouverts et motivés :

- Ouvert : le cerveau est continuellement en train d'échanger de l'énergie et de l'information avec le monde extérieur
- Motivé : producteurs de représentations qu'il projette sur le monde extérieur
 - Ex : trajectoire d'un ballon

Cette activité spontanée d'ensembles spécialisés de neurones pousse l'organisme :

- à explorer et à tester continuellement l'environnement physique, social et culturel
- à se saisir des réponses
- et à les confronter à ce qu'il possède en mémoire

GÉNÉRALITÉS SUR LE FONCTIONNEMENT DU S.N. SCHÉMATISATION DU SN - 1



Comportement (somatique et végétatif) = émergence (partie « visible ») du fonctionnement du SN = Réponse adaptée à des stimulations sensorielles provenant 1) de l'organisme et 2) du monde extérieur

SN somatique : récepteurs situés à la surface du corps ou à l'intérieur (muscles, articulations) stimulés et l'information va être codée et acheminée par des afférences neuronales (de la périphérie au SNC).

Depuis le SNC vont partir des efférences (motoneurone : commande nerveuse du MSS).

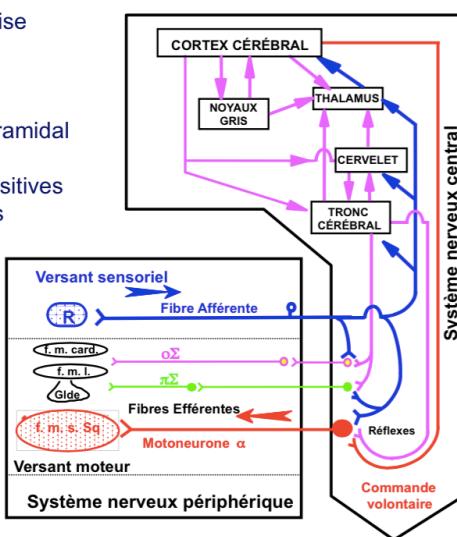
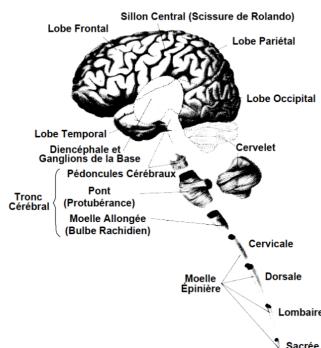
SNV : participe au contrôle des viscères.

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

SCHÉMATISATION DU SYSTÈME NERVEUX- 2

cortex cérébral = substance grise périphérique des hémisphères cérébraux.
 noyaux gris = interconnectés, participent au système extra-pyramidal
 thalamus = fonction de relais et d'intégration des afférences sensitives et sensorielles et des efférences motrices,
cervelet = rôle majeur dans la coordination des mouvements.

ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU S.N. CENTRAL



SNV :

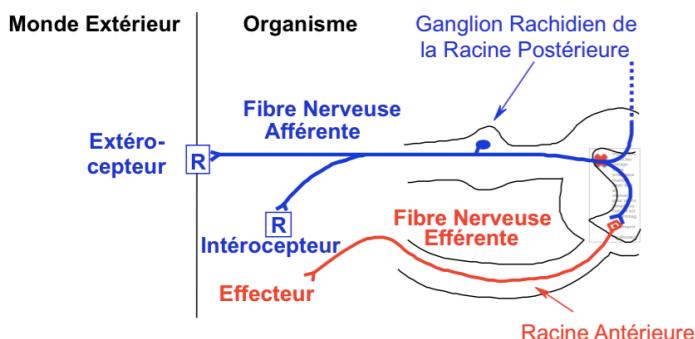
- Système orthosympathique
- Système parasympathique

Moelle épinière (SNC).

Nerfs qui arrivent vers le SNC : **afférents**

Nerfs qui partent du SNC : **efférents** (acheminent des ordres)

ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU SN PÉRIPHÉRIQUE



Récepteurs à la surface ou au niveau des tissus internes de l'organisme connectés à des fibres nerveuses afférentes acheminées par la moelle épinière (racine postérieure : ganglion rachidien) jusqu'au SNC, ou font directement synapse avec un motoneurone : le corps cellulaire de ce motoneurone donne un axone qui chemine le long de la racine antérieure → fibre nerveuse efférente qui va faire synapse avec un muscle ou un groupe de fibres musculaires striées squelettiques.

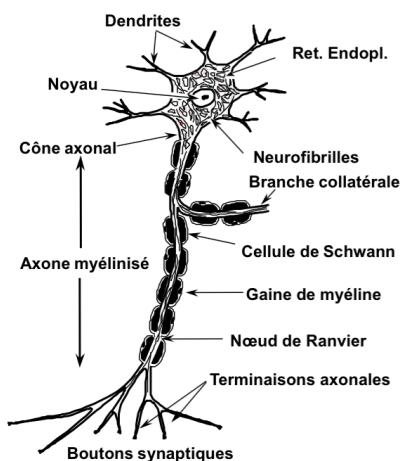
Généralités sur le neurone :

- **Neurone** = unité fonctionnelle du SN
 - Emission, propagation du message nerveux
- **Cellule excitable** qui génère et propage des signaux électriques
- **Cellule sécrétrice** particulière : produit le **neurotransmetteur** (NT). Sécrétion focalisée et dirigée vers les cellules avec lesquelles le neurone est connecté : se fait au niveau des **synapses**.
- Le neurone diffère ainsi des autres cellules sécrétrices de l'organisme comme les cellules hormonales qui libèrent leur produit de sécrétion dans la circulation sanguine (sécrétion endocrine).
- **Métabolisme élevé**, nécessite d'un approvisionnement constant et abondant en oxygène et en glucose (mort cérébrale en quelques minutes en cas d'anoxie cérébrale)

Les neurones ont un **corps cellulaire** (ou soma) d'où partent 2 types de prolongements : les **dendrites** et **axones**.

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

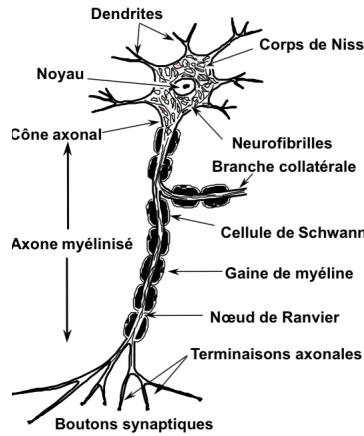
ÉLÉMENS CONSTITUTIFS DU NEURONE-1



- Le **corps cellulaire ou soma** contient le **noyau** et le **cytoplasme** qui l'entourent.

- Il assure la **synthèse des constituants** nécessaires à la **structure** (protéines) et aux **fonctions** (neurotransmetteur) du neurone.

ÉLÉMENS CONSTITUTIFS DU NEURONE-2



- Les **dendrites** : au départ, simples prolongements du cytoplasme : **tronds dendritiques**.

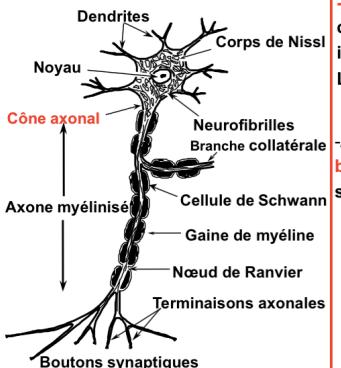
Ces tronds se divisent : **arbre dendritique** (morphologie propre à chaque population neuronale). Le diamètre des branches dendritiques diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne des tronds.

- **Dendrites et soma** reçoivent des contacts synaptiques venant d'autres neurones et constituent la principale **surface de réception du neurone**.

Intègrent les messages qu'ils reçoivent et génèrent des signaux électriques (potentiels post-synaptiques).

La membrane plasmique des dendrites et du soma est **dépourvue de canaux Na⁺ voltage-dépendants**

ÉLÉMENS CONSTITUTIFS DU NEURONE-3

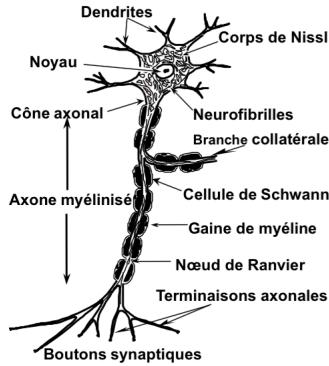


- **Axone** ou fibre nerveuse (**diamètre constant**) naît du **cône axonal** (segment initial). Une ou plusieurs **collatérales**. Longueur variable (peut dépasser 1m).

- Axone et collatérales se terminent par de fines **branches terminales** munies de **boutons synaptiques**.

- L'axone est le **pôle émetteur** du neurone.

ÉLÉMENS CONSTITUTIFS DU NEURONE-4



- Les **potentiels d'action** (PA) naissent au **segment initial** en réponse aux informations synaptiques transmises par le segment somato-dendritique.

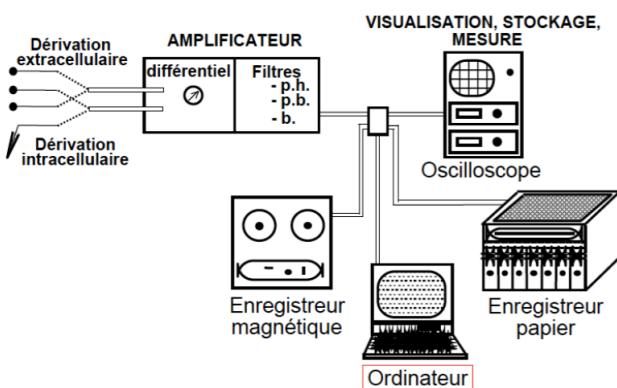
L'axone conduit ensuite les PA **sans perte d'amplitude**.

Les **terminaisons axonales**, en réponse à l'arrivée des PA, libèrent les **neurotransmetteurs** (NT) qu'elles renferment. Libération localisée aux **synapses**.

- **Axone** (dépourvu de ribosomes) ne peut renouveler ses molécules constitutives, ni assurer la **synthèse du ou des NT** qu'il libère.

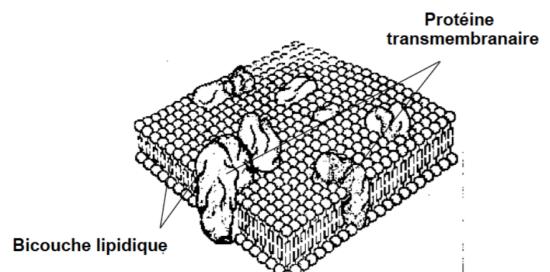
Il renferme des éléments du cytosquelette, des mitochondries allongées et des vésicules, éléments à l'origine des **transports axonaux anté- et rétro-grade**.

TECHNIQUES D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE = moyen d'étude des propriétés électriques du neurone - 1



LA MEMBRANE PLASMIQUE DU NEURONE-1

La **membrane plasmique** de tout le neurone est **constituée d'une bicouche lipidique**, dans laquelle sont **incluses des protéines**



- **Glycérophospholipides**, en milieu aqueux : têtes hydrophiles au contact de l'eau : queues hydrophobes rassemblées entre elles afin d'exclure l'eau.
- **Bicouche lipidique** imperméable à l'eau, aux ions et à la plupart des protéines polaires hydrophiles = **isolant**
- Les ions traversent la membrane :

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

- Passivement au niveau de certaines protéines : canaux
- Activement au niveau d'autres protéines : pompes

Seront étudiés successivement :

- la régulation du passage des ions (canaux, pompes)
- le transport actif des ions → maintien des différences de concentrations ioniques entre milieux intra et extracellulaires
- mécanismes de diffusion passive
- phénomènes électriques

TECHNIQUES D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE = moyen d'étude des propriétés électriques du neurone

Détails d'une micro-électrode

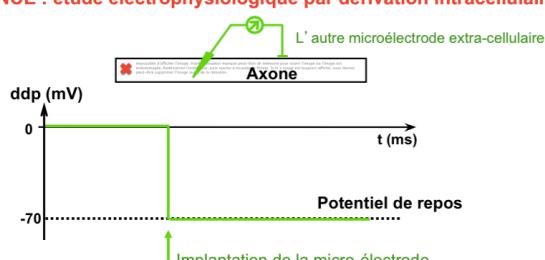


Ouverture de la micro-pipette : 1 micron (le plus fin possible).

Microélectrode remplie d'une solution de chlorure de potassium, et on introduit un fil métallique d'argent ou de platine (conducteur) de façon à conduire l'électricité.

PROPRIÉTÉ ÉLECTRIQUE DE POLARISATION

MISE EN ÉVIDENCE : étude électrophysiologique par dérivation intracellulaire



- Extrémité d'une microélectrode dans une cellule nerveuse. Dès son entrée, on enregistre, une **différence de potentiel (ddp)** par rapport au milieu extérieur d'environ 70 mV.

- Intérieur de la cellule négatif par rapport à extérieur = **potentiel de repos** ou **potentiel de membrane** (V_m) se situe aux alentours de -70 mV (par convention, polarité définie par le signe de l'excès de charge à l'intérieur de la cellule). Pour un neurone, non soumis à une quelconque influence excitatrice ou inhibitrice, ce potentiel de repos est stable.

Distribution des principaux ions de part et d'autre de la membrane plasmique d'un neurone

Ion	Concentration, mmol/l	
	Extracellulaire	Intracellulaire
Na ⁺	150	15
Cl ⁻	110	10
K ⁺	5	150

valeurs à savoir

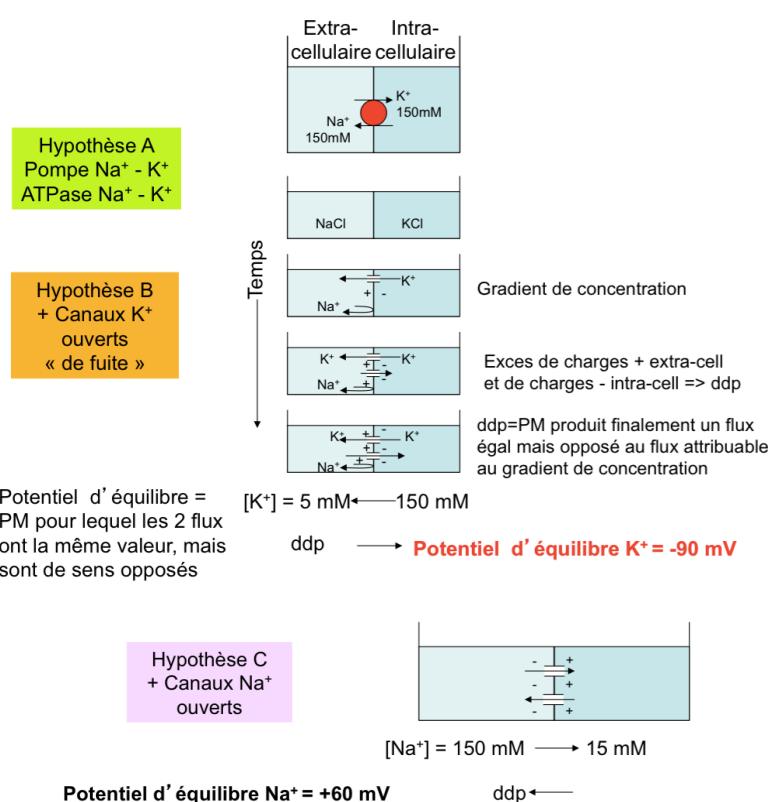
Protéines
Composés phosphorylés

Liquides intracellulaire et extracellulaire = eau qui contient des ions dissous = bons **conducteurs** car les ions peuvent transporter le courant (alors que la membrane est un isolant)

Différence de potentiel (mV) = intensité (= débit d'électrons) x résistance

Protéines et composés phosphorylés : assurent une quasi neutralité.

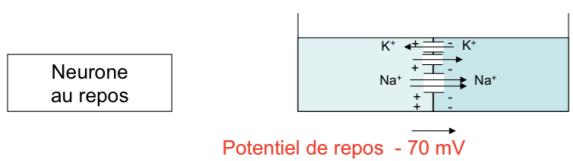
PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie



La valeur du **PM de repos** est déterminée par deux facteurs :

- (1) la différence de concentrations ioniques entre les liquides intrac. et extrac.
- (2) les différences de perméabilité membranaire aux différents ions (nombre de canaux ouverts pour chaque ion dans la membrane plasmique).

50 fois plus de canaux au K^+ ouverts que de canaux au Na^+ ouverts, le PM de repos sera donc plus proche du potentiel d'équilibre des ions K^+ .



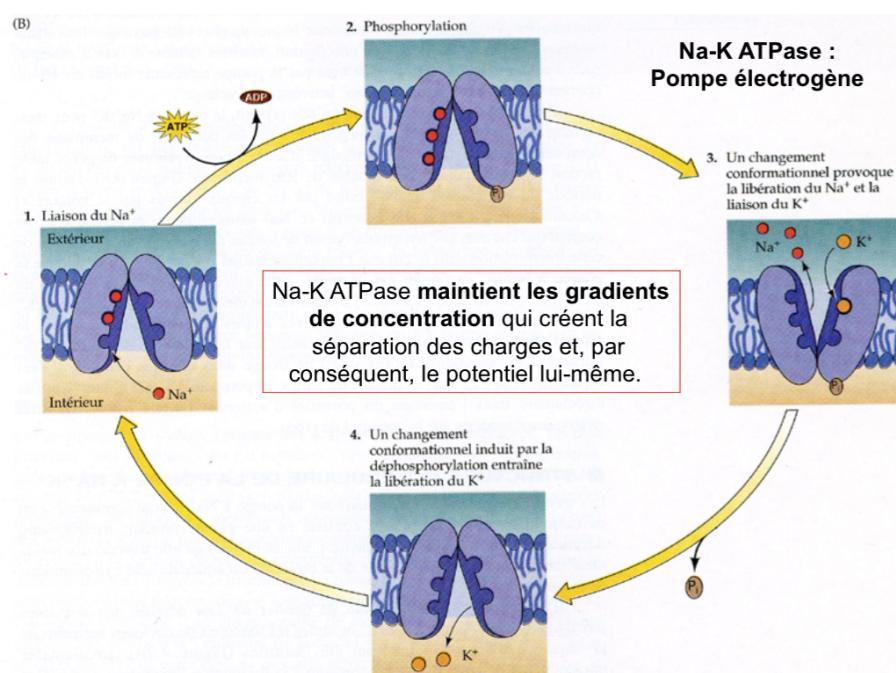
Canaux K^+ ouverts : migrent à l'extérieur en fonction de leur gradient de concentration : accumulation de charge + à l'extérieur et donc de charges - à l'intérieur.

Pour une concentration de 5mM à l'extérieur et 150 mM à l'intérieur : mise en place d'un flux égal mais opposé au flux attribuable au gradient de concentration.

→ **Potentiel d'équilibre du potassium = -90mV** : PM (potentiel membranaire) pour lequel les 2 flux ont la même valeur mais de sens opposé.

Idem pour le sodium (mais charges inversées) : **potentiel d'équilibre du sodium = +60mV**.

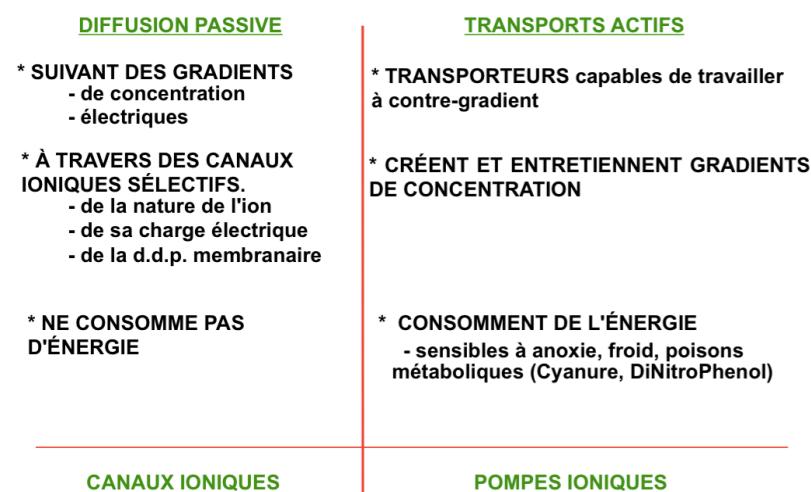
Le sodium est attiré vers l'intérieur de la cellule par son gradient de concentration et par son gradient électrique. La concentration de sodium 150 et 15 mmol/L : fort gradient de concentration qui attire le sodium vers l'intérieur mais il y a également des charges - (potentiel de repos) qui attirent le sodium vers l'intérieur => base du fonctionnement du potentiel d'action.



Pompe électrogène : tend à générer un potentiel électrique de part et d'autre de la membrane. Mais sa première fonction est d'établir un gradient de concentration de K^+ et de Na^+ à l'extérieur de la cellule.

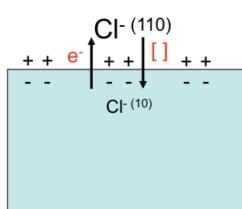
PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Propriétés électriques de polarisation : synthèse échanges ioniques à travers la membrane.

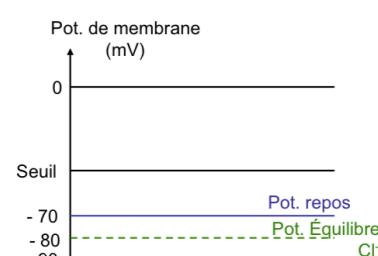
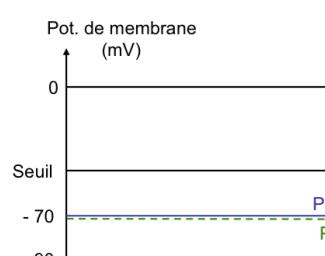
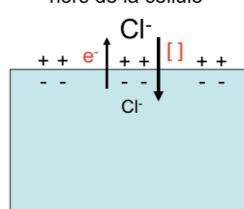


Cas de l'ion chlore :

2èH Pas de transport actif du Cl⁻



Transport actif du Cl⁻ hors de la cellule

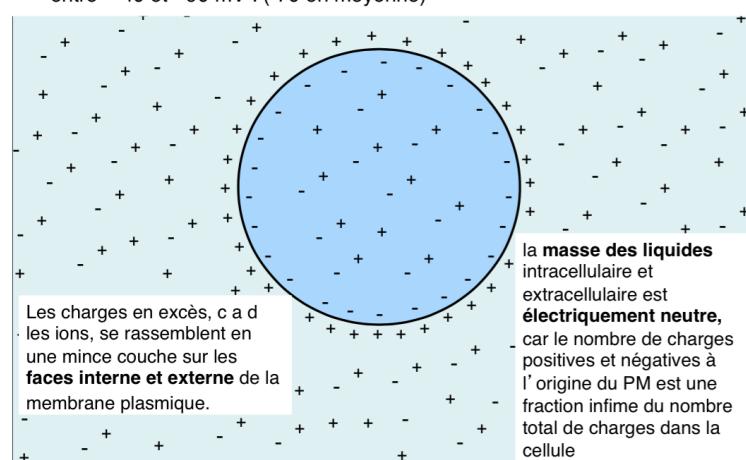


Concentration à l'extérieur : 110 et à l'intérieur : 10.

Pas de transport actif du chlore : potentiel d'équilibre du chlore = potentiel de membrane de repos de l'axone (-70mV)

Transport actif du chlore hors de la cellule : décaler le potentiel d'équilibre du chlore vers des valeurs plus négatives que le potentiel de repos (-80 mV : intermédiaire entre le potentiel de repos et le potentiel d'équilibre du potassium).

Potentiel de membrane de repos : Polarité du PM : signe de l'excès de charges à l'intérieur de la cellule. PM d'un neurone au repos entre -40 et -90 mV : (-70 en moyenne)



PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Propriétés électriques d'excitabilité :

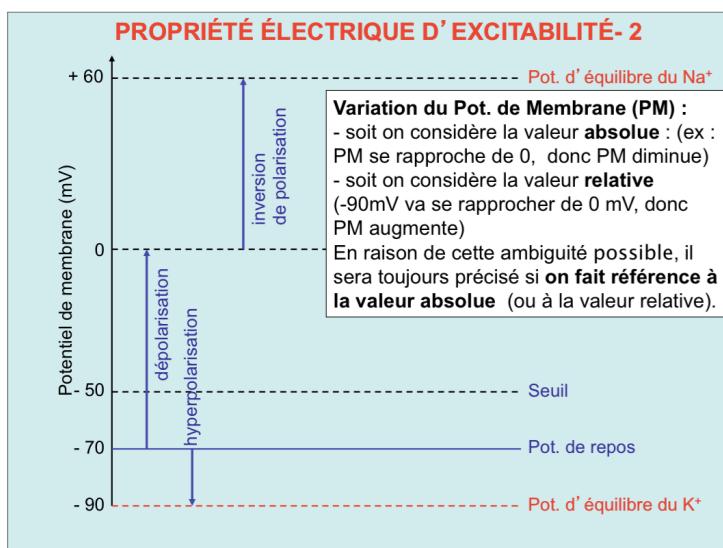
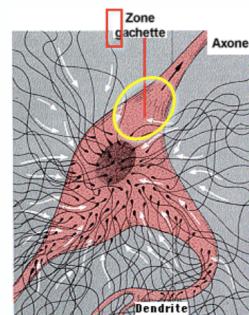
Le cône d'implantation de l'axone = **cône axonal** = **zone gâchette** = zone du neurone où la densité des canaux Na^+ voltage-dépendant est la plus importante et donc où le seuil est le plus bas = première zone à atteindre le seuil.

Si un stimulus provoque une dépolarisation membranaire suffisante (atteignant une valeur seuil = **seuil d'excitabilité**) alors : **potentiel d'action = inversion brutale et transitoire du PM**. Le PA va se propager sans atténuation, de manière autonome, tout au long de la membrane de l'axone excité.

Avant l'étude du PA, étude du comportement de la membrane neuronale lorsqu'elle est soumise à des stimulations électriques de tension croissante.

Zone gâchette :

- Seuls les axones peuvent être le point de départ d'un train de PA efférents
- Les PA efférents prennent toujours naissance en un point de l'axone appelé zone gâchette.
- La zone gâchette est généralement située à la racine de l'axone, près du corps cellulaire.
- Si la polarité de la membrane du corps cellulaire dépasse le seuil, alors la gâchette déclenche un PA qui se transmettra dans l'axone.



Le potentiel de membrane est encadré par 2 bornes :

Valeur plafond : **+60mV** : potentiel d'équilibre du Na^+

Valeur plancher : **-90mV** : potentiel d'équilibre du potassium

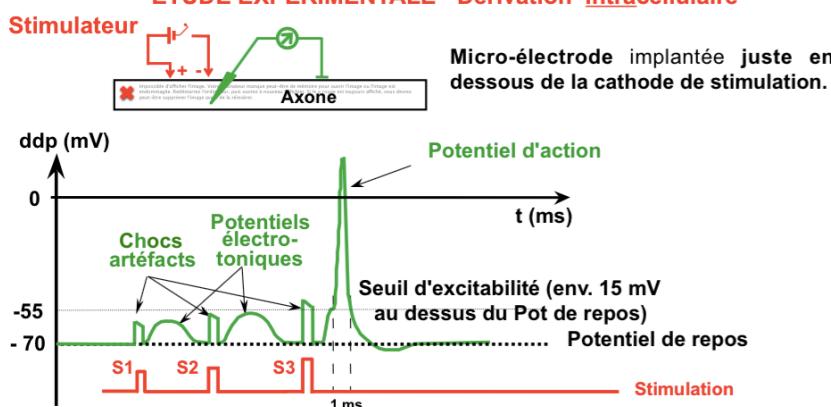
Potentiel de repos : **-70mV** : valeur moyenne dans les neurones

Lorsque le PM va dans les valeurs négatives : **hyperpolarisation**

Lorsque le PM se rapproche de 0 : **dépolarisation**

Lorsque le PM dépasse 0 : **inversion du PM**

PROPRIÉTÉ ÉLECTRIQUE D' EXCITABILITÉ- 3 ETUDE EXPÉRIMENTALE - Dérivation intracellulaire



Une microélectrode à l'intérieur et une à l'extérieur de la cellule.
La microélectrode est implantée en dessous de la cathode.

En dehors de toute stimulation :
-70mV.

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Simulations électriques croissantes : on induit des chocs artéfacts qui vont entraîner une dépolarisation et un retour au PM de repos. Si on augmente l'intensité des stimuli, on a une dépolarisation plus importante. Tant que l'on atteint pas le **seuil d'excitabilité** (15mV au dessus du potentiel de repos : **-55mV**) : on a simplement cet aspect.

Stimulus dont la tension ne permet pas d'atteindre le seuil d'excitabilité est dit **sous-liminaire**, celui qui permet d'atteindre ou de dépasser le seuil est **supra-liminaire**.

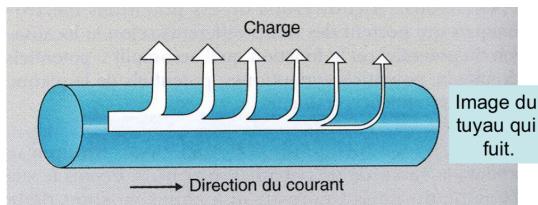
Les stimulus sous liminaires → apparition de potentiels électroniques.

Au seuil d'excitabilité, apparaît une brusque et ample inversion de la polarisation membranaire (elle passe de **-50 à +30 mV**). Il s'agit du PA.

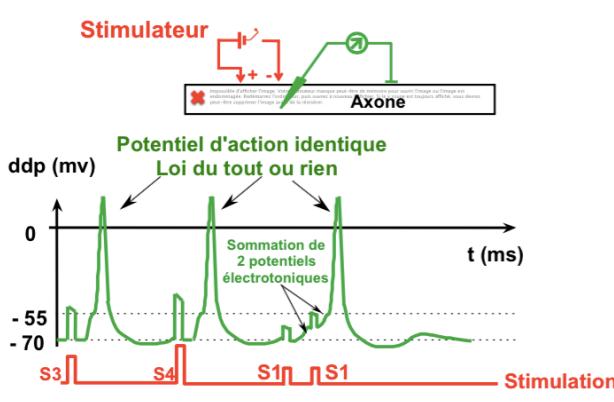
Le retour à la polarité de repos prend un certain temps.

Les potentiels électroniques :

- Variations locales du PM
- S'atténuent jusqu'à disparaître à distance de leur site d'origine : signaux seulement sur de très courtes distances (de l'ordre du mm)
- Circulation du courant est **décrémentielle** : image du tuyau qui fuit : l'intensité du courant diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'origine du courant.



La charge s'atténue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du site d'origine.

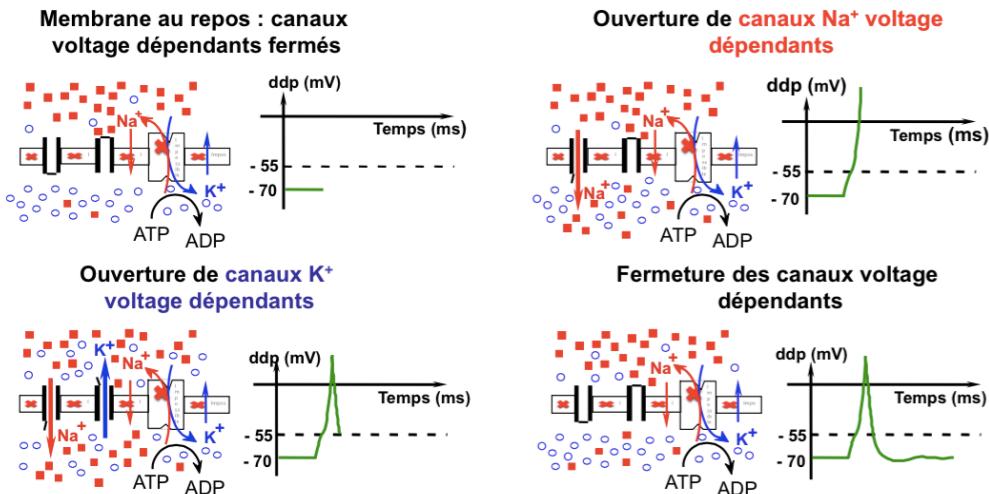


A partir du seuil d'excitabilité, toute augmentation d'amplitude de la stimulation n'apporte pas de changement de la réponse : le PA obéit à la **loi du tout ou rien**.

Lorsque 2 stimuli sous-liminaires sont délivrés suffisamment proches l'un de l'autre : le potentiel électronique du 2^{ème} stimulus peut **se sommer** avec celui du 1^{er} et donc, le seuil d'excitabilité peut être atteint et un PA peut apparaître : **sommation spatiale**

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Le PA est du à l'ouverture de canaux voltage-dépendants



La valeur du potentiel de membrane lors du pic du PA tend vers E_{Na^+} (+ 60mV), mais elle ne l'atteint pas (+30mV).

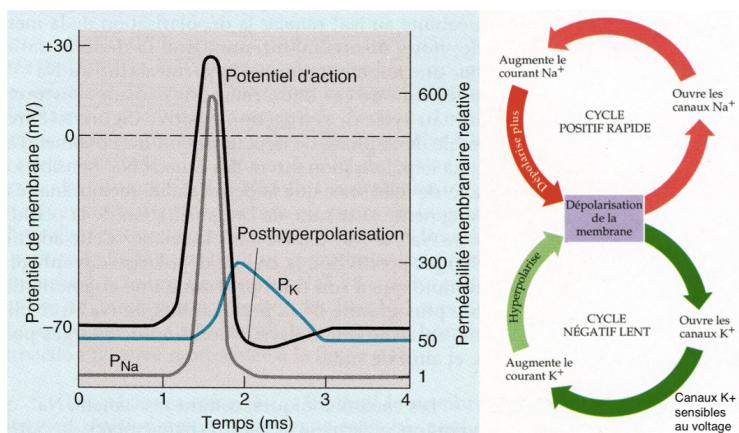
On montre que, si l'on place un axone dans un milieu où la concentration en Na⁺ est faible, on observe une nette diminution de l'amplitude maximale du PA.

Au repos : Na/K ATPase qui forme les gradients de concentration + canaux de fuites ouverts → potentiel de repos.

Dépolarisation de la membrane jusqu'à son seuil (-55mV) : ouverture de **canaux sodiques** voltage dépendant : sodium attiré à l'intérieur de la cellule par le gradient électrique et de concentration : phénomène brutal et rapide : inversion de la polarisation : phase ascendante du PA.

De façon décalée dans le temps, des **canaux potassiques** voltage dépendant s'ouvrent de façon plus prolongée et favorisent la repolarisation en même temps que se fait la fermeture des canaux sodiques voltage dépendants.

Fermeture de l'ensemble des canaux qui permet rapidement au PM de revenir à sa valeur de repos (-70mV).



Représentation en fonction du temps (ms : très vite).

On retrouve le PA à -70mV, dépolarisation rapide, inversion de la polarisation, repolarisation rapide, temporairement une hyperpolarisation = post-hyperpolarisation qui fait suite au PA, retour au repos.

On peut superposer au PA les valeurs de perméabilité membranaire relative :

- Sodium : valeur arbitraire 1 :
 - o Ce qui déclenche le PA : augmentation rapide de la perméabilité au sodium qui augmente d'un facteur 600

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

- Très transitoire : au sommet, ces canaux se ferment et reviennent en moins d'1ms à la ligne de base : 1

CYCLE POSITIF RAPIDE

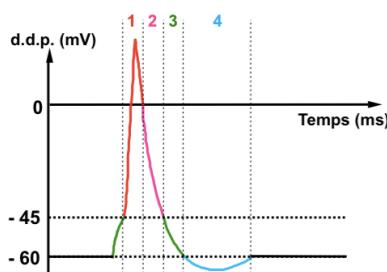
- Potassium : valeur arbitraire :

- De base : beaucoup plus importante : plus de canaux de fuite (50 fois plus que pour le sodium)
- Permeabilité relative augmente pendant toute la durée du PA et se prolonge ensuite et c'est cette augmentation qui rend compte de la post-hyperpolarisation
- Retour à la ligne de base
- CYCLE NEGATIF LENT

Explication à l'aide des cycles :

- canaux sodiques voltage dépendant accentuent la dépolarisation : feedback positif extrêmement rapide : pente forte de dépolarisation
- ouverture des canaux potassiques voltage dépendant qui entraîne une hyperpolarisation qui favorise le retour du PM à sa valeur initiale et est responsable pendant quelques ms de la post-hyperpolarisation transitoire jusqu'au retour à la ligne de base

CONDITIONS DE L'EXCITABILITÉ : LES PÉRIODES RÉFRACTAIRES



- 1 : PÉRIODE RÉFRACTAIRE ABSOLUE : membrane inexcitable quelle que soit la tension délivrée.
- 2 : PÉRIODE RÉFRACTAIRE RELATIVE : membrane excitable avec des stimulus supraliminaires.
- 3 : POTENTIEL TARDIF NÉGATIF = période d'hyperexcitabilité : un stimulus infraliminaire peut déclencher un P.A.
- 4 : POTENTIEL TARDIF POSITIF = période d'hypoexcitabilité : la fibre est hyperpolarisée (perméabilité accrue des canaux K⁺)

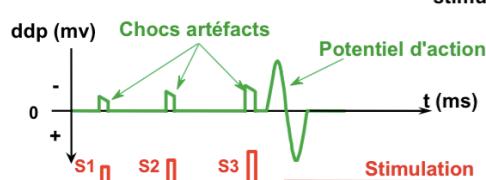
Un PA ne survient jamais isolé mais plusieurs se succèdent.

Les phases d'hypo et d'hyperexcitabilité se succèdent très rapidement.

ETUDE EXPERIMENTALE - Dérivation extracellulaire

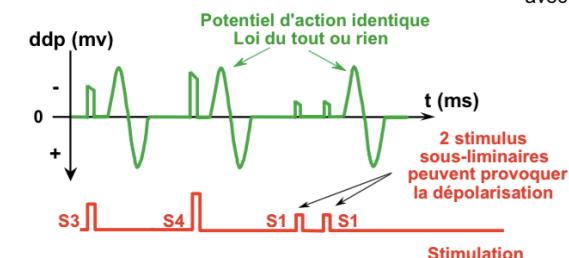


Première électrode d'enregistrement placée le plus près possible de la cathode de stimulation.



Les potentiels électrotoniques ne sont pas enregistrés (qq mV absorbés par la résistance membranaire)

Seuls les PA apparaissent, avec un aspect diphasiques



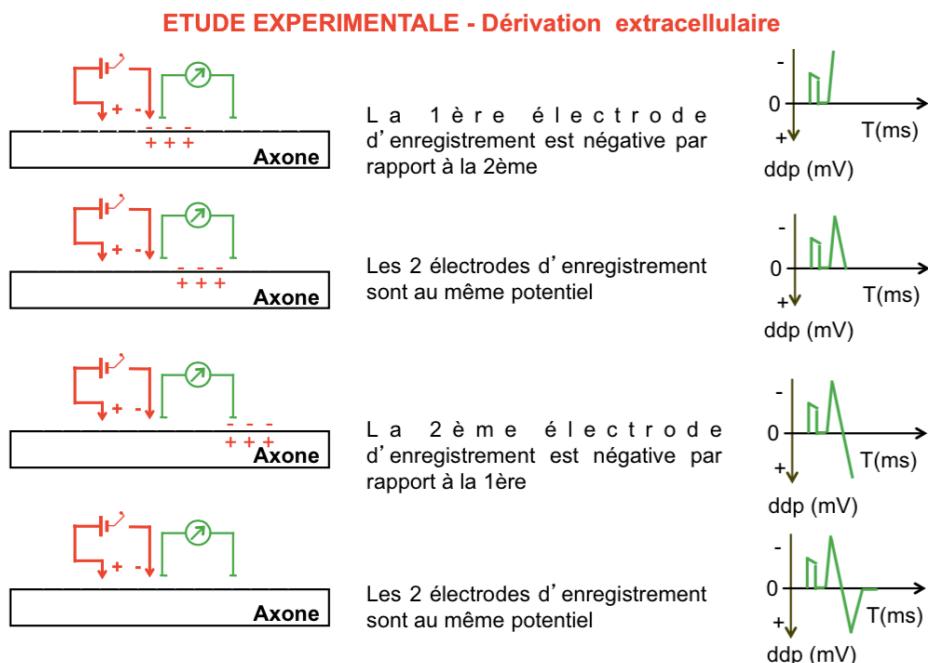
On peut étudier les phénomènes électriques en positionnant 2 électrodes à la surface de l'axone sans qu'aucune ne soit implantée dans l'axone.

Stimuli sous-liminaires qui précédemment induisaient des potentiels électrotoniques : ici non enregistrés car trop petits : absorbés par la résistance membranaire.

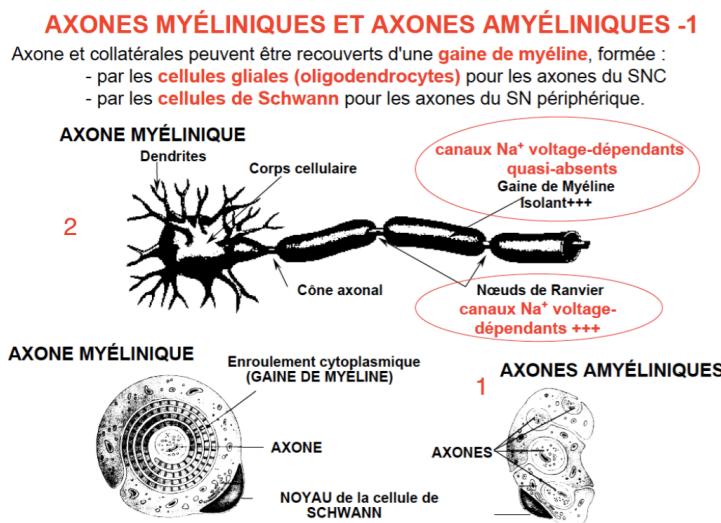
On ne pourra enregistrer que des PA qui apparaissent sous un aspect diphasique.

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Si on augmente l'intensité du stimulus : on ne génère qu'un PA identique au précédent.
2 stimulus sous-liminaires peuvent générer une dépolarisation et donc un PA.



1. Stimulation : inversion de la polarité membranaire : dépolarisation de la membrane
2. Ce PA se déplace le long de l'axone : se situe entre les 2 électrodes : on retourne à la ligne de base car les électrodes enregistrent un PM au repos
3. PA qui apparaît au niveau de la 2^{ème} électrode : différence de potentiel change de sens en terme de polarité
4. PA va jusqu'à l'extrémité de l'axone : retour à la ligne de base



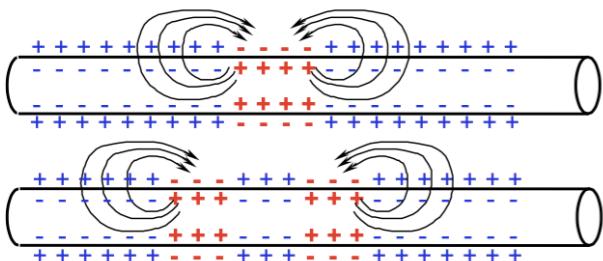
La gaine de myéline enrobe l'axone, tout en ménageant des espaces dépourvus de gaine de myéline : nœuds de Ranvier. Au niveau de ces nœuds : abondance de canaux sodiques voltage dépendants alors qu'ils sont quasiment absents au niveau de la gaine de myéline.

Cette gaine de myéline se comporte comme un isolant et augmente de façon importante la capacité de l'axone à conduire le courant sans qu'il y ait de fuite.

Axone amyélinique : sans gaine de myéline : enveloppés par des cellules gliales. Présence de canaux sodiques voltage dépendant tout le long de l'axone.

CONDUCTION DES POTENTIELS D' ACTION – MÉCANISMES

FIBRE AMYÉLINIQUE : CONDUCTION DE PROCHE EN PROCHE



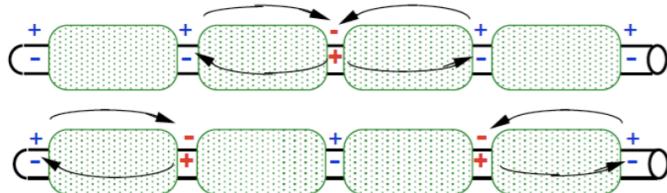
grand, plus la vitesse de conduction est grande (axone de gros calibre offrant moins de résistance au courant local conduit + rapidement le PA).

Tétrodotoxine :

- poison retrouvé dans le Fugu : tétraodon : neurotoxine puissante produite par plusieurs souches différentes de bactéries (la toxine se concentre dans le foie, la peau et les gonades)
- La tétrodotoxine bloque de manière sélective le pore des canaux sodiques voltage dépendants, empêchant ainsi le passage de l'influx nerveux → paralysie motrice et mort par arrêt respiratoire
- Les poissons y sont insensibles car leur canal sodique voltage-dépendant est différent de celui des hommes
- Au Japon, seuls les cuisiniers disposant d'une licence accordée par l'état sont autorisés à préparer ce plat considéré comme très raffiné.

CONDUCTION DES POTENTIELS D' ACTION – MÉCANISMES

FIBRE MYELINIQUE : CONDUCTION SALTATOIRE



Nœuds de Ranvier : la membrane est excitable car la densité des canaux Na^+ voltage dépendants est élevé, et donc où un PA peut se manifester.

Le courant induit par le PA est conduit passivement le long du segment myélinisé jusqu'au nœud de Ranvier suivant où il déclenche un PA.

Tout se passe comme si le PA « sautait » d'un nœud au suivant : « saltatoire ». Par rapport aux fibres amyéliniques.

- vitesse du PA plus rapide
- Plus économique sur le plan de la consommation d'énergie car les mouvements ioniques se font sur des endroits plus localisés : limitent le travail de la Na/K ATPase.

La plupart des axones chez les mammifères sont donc myélinisés.

-Le stimulus appliqué expérimentalement au milieu de l'axone → PA

→ Courant local assez puissant pour servir de stimulus qui dépolarise passivement le long de l'axone la membrane voisine jusqu'au potentiel de seuil

-PA qui parvient, de proche en proche, à l'extrémité de l'axone, est identique au PA originel.

-La vitesse de conduction est fonction du diamètre : plus le diamètre de la fibre est

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

CONDUCTION DES POTENTIELS D' ACTION – MÉCANISMES

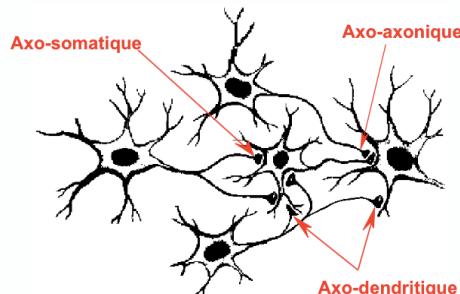
AXONES AMYÉLINIQUES	AXONES MYÉLINIQUES
* Courants locaux entre tous les points de la membrane.	* Courants locaux de nœud de Ranvier à nœud de Ranvier.
* Échanges ioniques sur toute la surface membranaire.	* Échanges ioniques aux nœuds de Ranvier uniquement.
CONDUCTION DITE : "DE PROCHE EN PROCHE"	CONDUCTION DITE : "SALTATOIRE"
$V \text{ (m/s)} = K' \sqrt{\text{Diamètre}}$	$V \text{ (m/s)} = K \times \text{Diamètre}$
EXEMPLE : TRANSMISSION DE LA DOULEUR	
<u>Fibres amyéliniques</u> Nocicepteurs polymodaux Diamètre = 1 µm Vitesse = 1 m/s	<u>Fibres myéliniques</u> Mécano-nocicepteurs Diamètre = 4 µm Vitesse = 20 m/s
2) Puis douleur tardive, diffuse, de type brûlure (protection).	1) Douleur rapide, bien localisée, de type piqûre (retrait)

Les synapses du SNC :

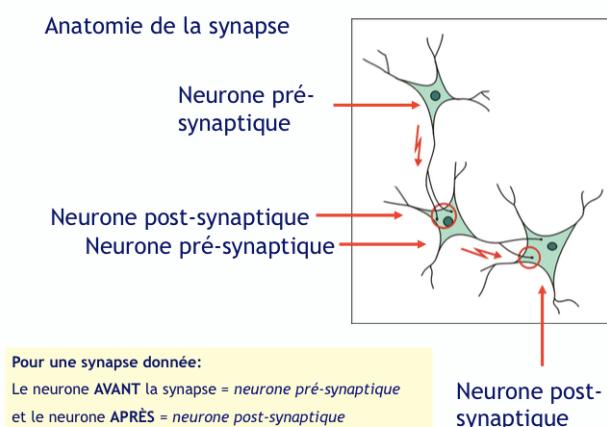
SYNAPSES NEURO-NEURONALES

3 grands types :

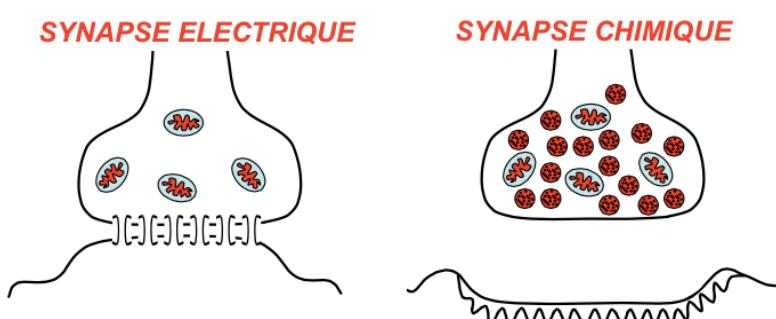
- axo-somatiques
- axo-dendritiques
- axo-axoniques



Anatomie de la synapse :



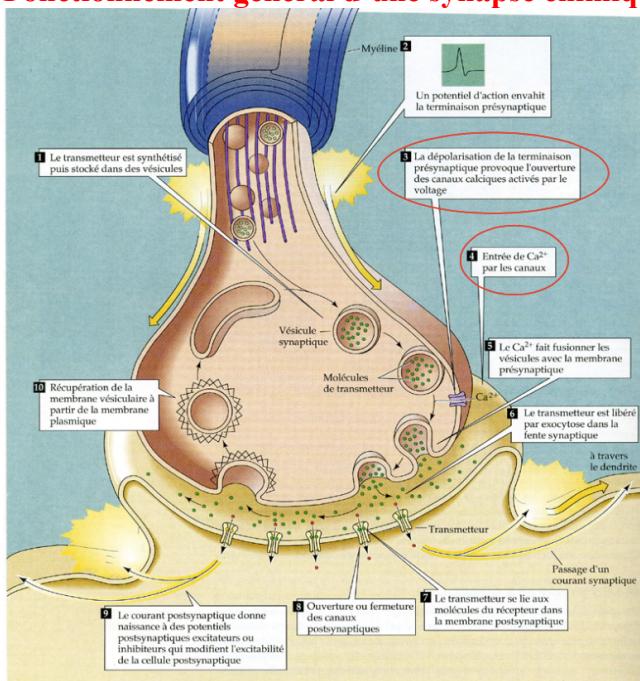
Comparaison des 2 types de synapses :



PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

	SYNAPSE ELECTRIQUE	SYNAPSE CHIMIQUE
Espace intersynaptique	2 – 4 nm	20 – 40 nm
	Continuité cytoplasmique : protéines ponts (connexines : PM 25 000 Da) : gap jonction	Pas de continuité cytoplasmique entre l'élément pré et l'élément post synaptique
Agent médiateur	Courant électrotonique	Neurotransmetteur (Ach, glutamate, peptide)
Délai	Quasiment pas	Existe même si il est extrêmement bref
Conduction des PA	Bidirectionnelle : pas de sens à la conduction. Ce type de synapse sera donc rencontré pour synchroniser des neurones entre eux	Unidirectionnelle : de l'élément qui libère le neurotransmetteur à l'élément qui présente des récepteurs à ce neurotransmetteur
Présence	Très minoritaire	Très majoritaire

Fonctionnement général d'une synapse chimique :



Le neurotransmetteur est synthétisé puis stocké dans des vésicules.

Le potentiel d'action envahit la terminaison pré-synaptique.

La dépolarisation de la terminaison pré-synaptique provoque l'ouverture de **canaux calciques activés par le voltage**.

Entrée de Ca²⁺ par les canaux.

Le Ca²⁺ fait fusionner les vésicules avec la membrane pré-synaptique.

Le transmetteur est libéré par exocytose dans la fente synaptique.

Le transmetteur se lie aux molécules du récepteur dans la membrane post-synaptique.

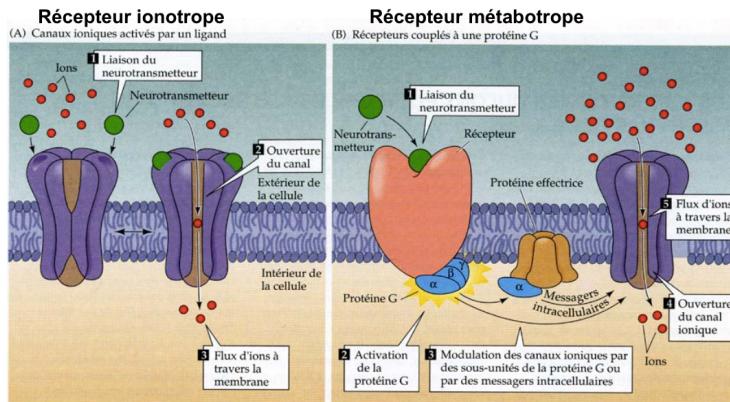
Ouverture ou fermeture des canaux post-synaptiques.

Le courant post-synaptique donne naissance à des potentiels post-synaptiques excitateurs ou inhibiteurs qui modifient l'excitabilité de la cellule post-synaptique.

Récupération de la membrane vésiculaire à partir de la membrane plasmique.

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

RECEPTEURS DES NEUROTRANSMETTEURS



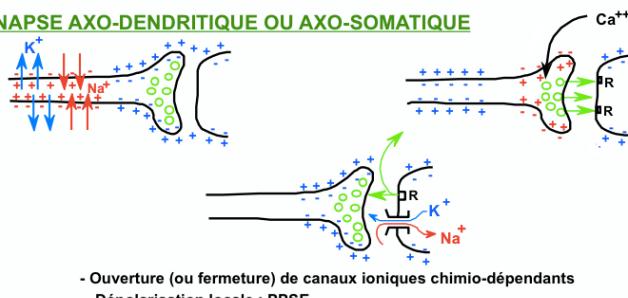
⇒ Effets post-synaptiques **brefs**
(PPS : qq dizaines de ms maximum)

⇒ Effets post-synaptiques **plus durables** :
Prot G direct sur canaux : PPS = qq centaines de ms
Prot G / messagers / canaux : PPS = sec. voire min.

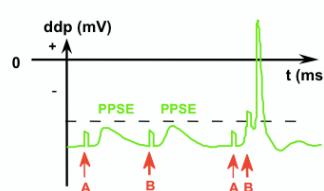
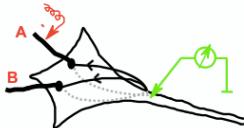
IONOTROPES	METABOTROPES
Canaux ioniques	Pas de structure canalaire : RCPG
Récepteur canal constitué de plusieurs sous-unités	Activent ou inhibent des canaux ioniques par l'intermédiaire de protéines G
Fixation du NT : modification de la conformation et ouverture du pore qui permet un flux d'ions à travers la membrane	Activation directe (en cascade) Activation indirecte (passage de protéines effectrices)
Effets post-synaptiques générés sont brefs : les potentiels post-synaptiques qui durent de l'ordre de quelques dizaines de millisecondes au maximum => Pour signaux +++ rapides	Effets post-synaptiques plus durables : - Prot G direct sur canaux : PPS = quelques centaines de ms - Prot G / Messagers / canaux (indirect) : PPS = secondes ou minutes

Synapses chimiques excitatrices :

SYNAPSE AXO-DENDRITIQUE OU AXO-SOMATIQUE



ROLE +++ DE LA CONVERGENCE

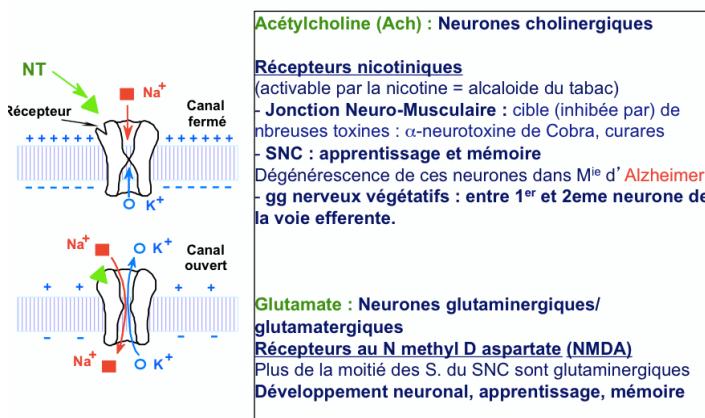


PPSE = potentiel post synaptique excitateur transmis vers le cône axonal (A et B ici)

Convergence : 2 synapses excitatrices qui lorsqu'elles sont activées indépendamment génèrent des potentiels électrotoniques qui vont jusqu'au cône d'implantation de l'axone pour dépolariser mais lorsqu'elles fonctionnent isolément, ces 2 synapses excitatrices ne suffisent pas à atteindre le seuil de déclenchement du PA mais si elles fonctionnent en même temps, grâce à la **sommation de potentiel microtonique** A + B, un PA peut être déclenché
=> base du fonctionnement neuronal

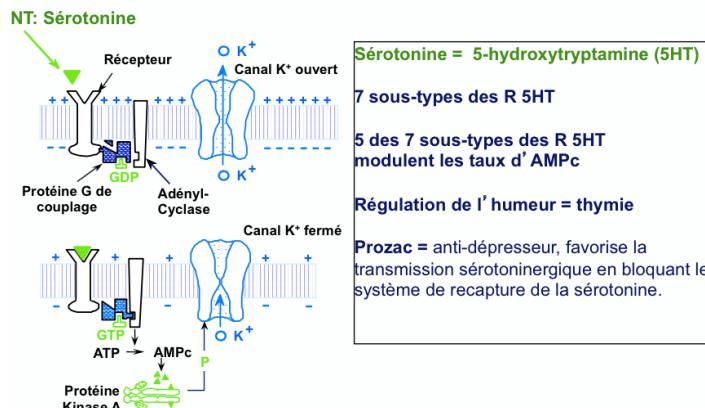
PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

ACTION DIRECTE DU NT SUR DES CANAUX Na^+ , K^+ CHIMIOSENSIBLES R. IONOTROPE



Sodium tendance à rentrer dans la cellule alors que le potassium a une tendance modérée à sortir.

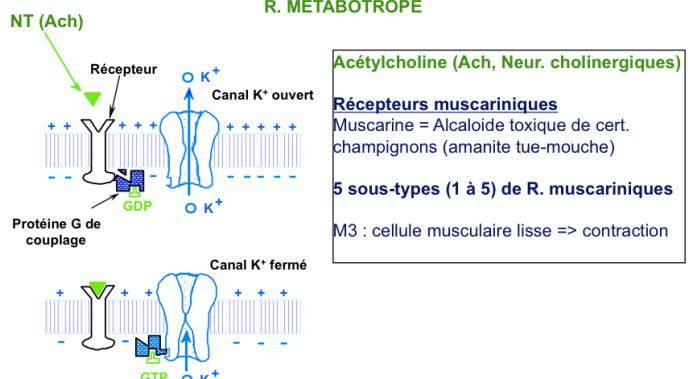
NT => FERMETURE DE CANAUX K^+ PAR UN 2^e MESSAGER R. METABOTROPE



Synapses chimiques excitatrices :

RECEPTEURS IONOTROPES (entrée Na^+)	RECEPTEURS METABOTROPES (fermeture K^+)
NT = acétylcholine (neurones cholinergiques) Jonction neuro-musculaire (toxine : cobra, curare) SNC Ganglions nerveux végétatifs	NT = Ach (récepteurs muscariniques) M3 cellules musculaires lisses → contraction
NT = glutamate (neurone glutaminergiques) $\frac{1}{2}$ des synapses du SNC développement neuronal, apprentissage, mémoire	NT = sérotonine Régulateur de l'humeur Prozac = blocage de sa recapture (antidépresseur)

ACTION DU NT VIA UNE PROTÉINE G SUR DES CANAUX K^+ R. METABOTROPE

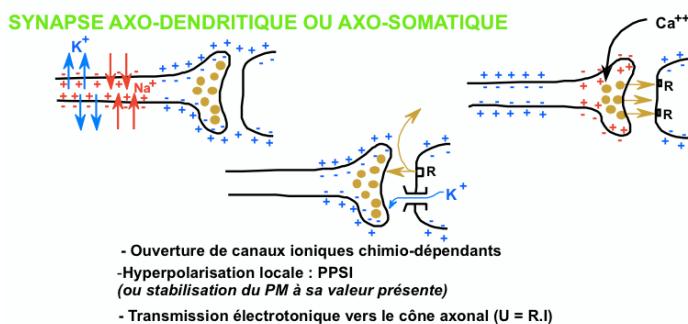


En contact avec une Gprot activée : canal potassique fermé => mécanisme de moins au niveau de la mb qui rapproche le potentiel de membrane de son potentiel d'équilibre et donc cette fermeture de canal va rapprocher le PM du seuil de déclenchement du potentiel d'action.

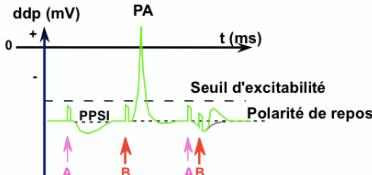
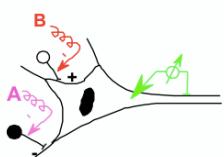
AMpc active la protéine kinase A qui phosphoryle le canal potassique => modification conformationnelle => fermeture du canal qui favorise la dépolarisation de la mb : le potentiel de membrane se rapproche de son seuil.

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

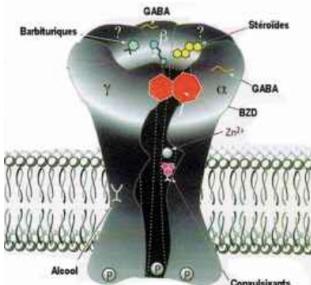
Synapses chimiques inhibitrices :



ROLE +++ DE LA CONVERGENCE



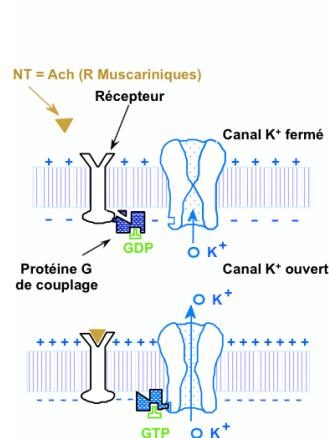
ACTION DU NT SUR DES CANAUX Cl⁻



Acide γ -amino-butyrique = GABA 1/3 synapses du SNC

Récepteur GABA type a
= R ionotropes = canaux Cl⁻
=> PPSI (transport actif du Cl⁻) ou
=> stabilisation du PM à sa valeur présente
(pas de transport actif du Cl⁻)
Récept. GABAa = cibles (sont activés par des benzodiazépines, barbituriques, alcool, H. stéroïde (progesterone))

ACTION DU NT VIA UNE PROTÉINE G SUR DES CANAUX K⁺



Récepteur GABA type b
= R métabotrope couplés à G protéine et canaux K⁺ => PPSI

Récepteurs cholinergiques muscariniques 5 sous-types (M1->5) : M2
= R métabotrope couplés à G protéine et canaux K⁺ => PPSI
cœur => ralentissement de la fréquence cardiaque

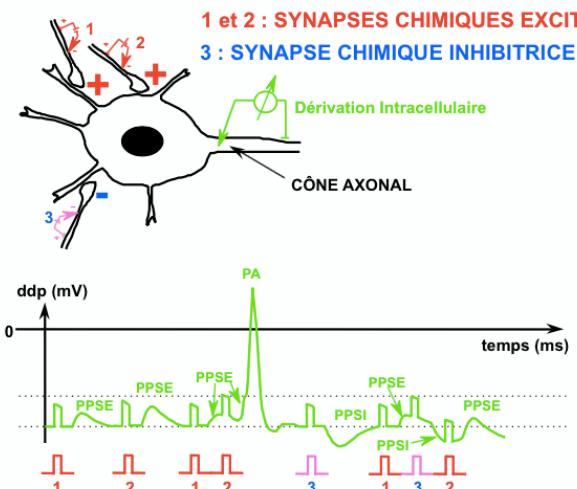
synapse inhibitrice puisque son activation va empêcher ou antagoniser, prévenir, les conséquences de l'activation des synapses excitatrices et empêchera ou freinera le déclenchement d'un PA.

Après activation du R et Gprot : ouverture canal => PPSI *car pas dépolarisation de la mb*

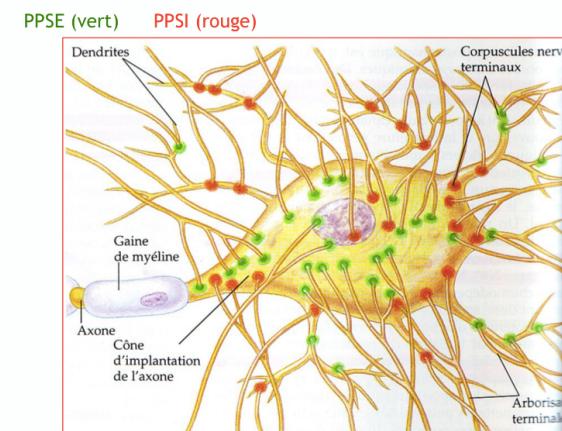
Synapses chimiques inhibitrices :

Action du NT sur canaux Cl ⁻	Action du NT via prot G sur canaux K ⁺
<p>GABA (a) : 1/3 des synapses du SNC Transport actif Cl⁻ (vers l'int) : PPSI ou Stabilisation du PM si pas de transport actif Activé par : BZD, alcool...</p>	<p>GABA (b) : sortie K⁺ : PPSI</p>
	<p>Ach : récepteurs muscariniques : M2 Sortie K⁺ : PPSI Cœur → ralentissement fréquence cardiaque</p>

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie



Un neurone postsynaptique reçoit l'information de plusieurs synapses:



| STOP | + SNV

Synapse chimique du SNC : convergence - intégration

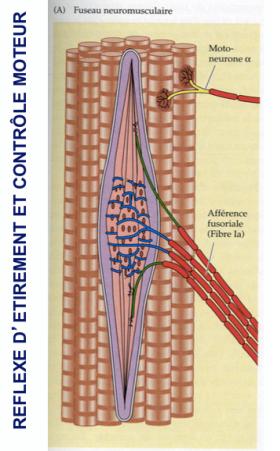
Plus une synapse est proche du cône d'implantation, plus elle va avoir d'influence sur le déclenchement du PA, et inversement.

Réflexe d'étirement = réflexe myotatique :

- Le signal sensoriel du réflexe d'étirement a son origine dans les **fuseaux neuromusculaires (FNM)** que l'on trouve dans la quasi totalité des MSS (muscles striés squelettiques).
- Tandis que les mécanorécepteurs cutanés renseignent sur les stimuli externes au niveau de la peau, une autre catégorie de récepteurs fournit des infos sur les forces mécaniques qui ont leur origine dans le corps lui-même : il s'agit des **propriocepteurs** c'est à dire des récepteurs sensibles à soi même. Ils nous renseignent en permanence sur la position des membres et des autres parties du corps.
- Le rôle principal des FNM est de renseigner sur la **longueur du muscle** (c'est à dire le degré d'allongement / d'étirement)

Les FNM consistent en :

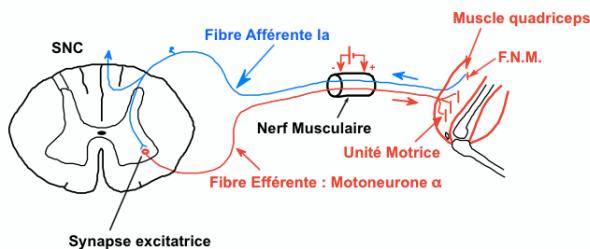
- **4 à 8 fibres** musculaires (FM) spécialisées appelées **fibres intrafusales**, qu'entourent une capsule de tissu conjonctif. Ces fibres intrafusales sont disposées dans le muscle parallèlement aux FM classiques = **extrafusales**.
- F. intrafusales : 2 parties :
 - Structure centrale = **plaque équatoriale**, et de part et d'autre
 - **Structures contractiles**
- Les FNM sont innervées par :
 - Des **fibres sensitives** myélinisées de gros calibre : **Ia** qui s'enroulent autour de la partie centrale = plaque équatoriale des fibres intrafusales. Le degré d'étirement de la plaque équatoriale va être converti en signal et transmis grâce aux fibres afférentes vers le SNC.
 - Des **fibres motrices** issues de motoneurones gamma, de petite taille, disséminées parmi les neurones alpha au niveau de la corne antérieure de la moelle, les motoneurones gamma innervent la partie contractile des FNM.
 - Les fibres extrafusales sont toutes innervées par les terminaisons des motoneurones alpha.



PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Exemple de synapses excitatrices : synapses entre afférence Ia et motoneurone alpha d'un même muscle :

1. Organisation fonctionnelle :



Les fibres Ia acheminent l'information dans le SNC et font synapse directement avec le motoneurone alpha qui innerva des FMSS (fibres musculaires striées squelettiques) du muscle.

Celui-ci émet une fibre efférente qui va innervier les FMSS au niveau du muscle

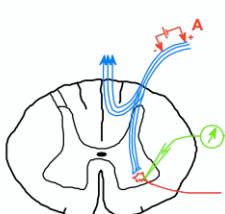
La synapse entre les fibres Ia et le motoneurone alpha est une synapse excitatrice : stimulation de la fibre nerveuse.

Stimulation croissante : PPSE (de petite intensité)

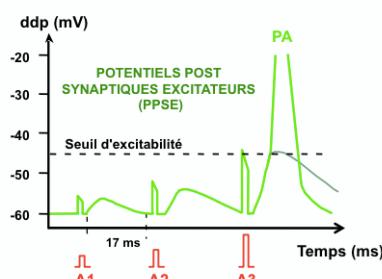
En augmentant la stimulation, on atteint le seuil et on déclenche un PA, on a donc bien affaire à une synapse excitatrice.

2. Etude électrophysiologique :

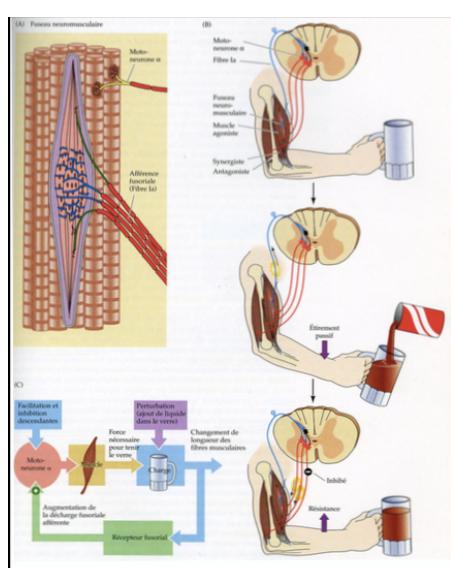
A : Stimulation des afférences du nerf du quadriceps (extenseur)



B : Enregistrement intra-cellulaire d'un motoneurone α du quadriceps (extenseur)



Quand on stimule les fibres Ia, on retrouve un PPSE. À partir d'une certaine intensité de stimulation, on a l'apparition d'un PA témoignant du caractère excitateur de la synapse.



Réflexe d'étirement = réflexe myotatique :

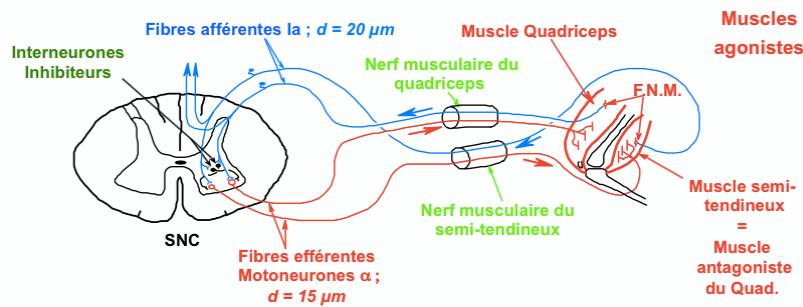
Etirement → augmentation de l'activité des fibres sensitives Ia.
Les FNM détectent tout écart par rapport à la longueur souhaitée.

Boucle de rétroaction (feedback) tendant à maintenir constante la longueur du muscle : s'opposer à l'étirement occasionné (sans demande volontaire, fait instantanément, réflexe).

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Exemple de synapse chimique inhibitrice et synapse entre inter-neurones médullaires et motoneurones alpha :

1. Organisation générale :

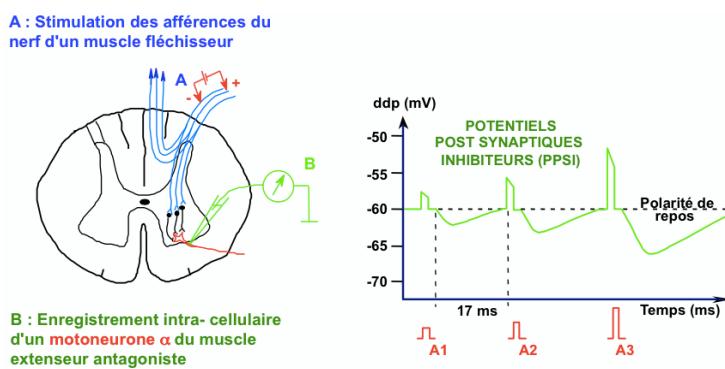


Cette organisation, dans laquelle l'activité d'un FNM excite le muscle auquel il appartient, tout en inhibant l'action de ses antagonistes, est un exemple d'**innervation réciproque**.

Les fibres Ia qui proviennent du quadriceps font synapse avec un interneurone inhibiteur qui, lui, va aller faire synapse avec les motoneurones du muscle antagoniste = innervation réciproque. L'étirement du muscle

quadriceps provoque sa contraction et en même temps l'inhibition de l'action dans le muscle semi-tendineux (muscle antagoniste) = innervation réciproque. Pour permettre le plein fonctionnement du réflexe myotatique, il est important d'avoir une inhibition du réflexe myotatique dans le muscle semi-tendineux antagoniste.

2. Etude électrophysiologique :



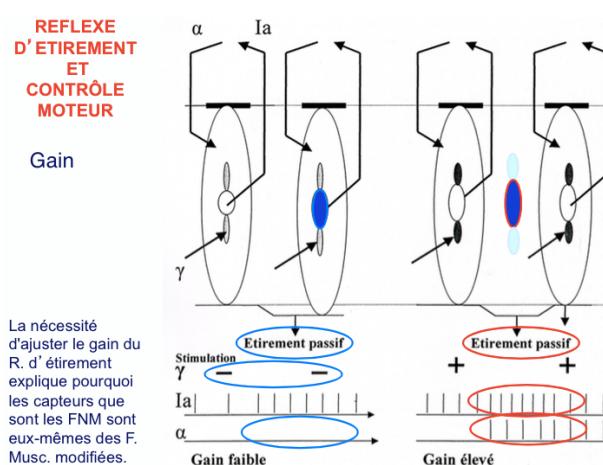
Stimulation des afférences du nerf du muscle fléchisseur.

Observation : stimulation des fibres Ia → PPSI de façon intensité-dépendante témoignant bien du caractère inhibiteur de cette synapse dû à cet inter-neurone => diminution activité du motoneurone alpha

Proportionnalité avec l'intensité de la stimulation.

Réflexe d'étirement et contrôle moteur :

Motoneurone gamma : innervation FNM intrafusales.



Pourquoi les FNM sont composées d'une fibre équatoriale (Ia) et d'une partie contractile ? Notion de gain.

Gauche : gain faible (voire nul) : pas de stimulation gamma :

En l'absence de stimulation gamma, la plaque équatoriale est peu étirée : peu de PA dans les fibres Ia. Etirement du muscle (FMSS classiques + FNM) : allongement de la plaque équatoriale, augmentation de la fréquence des PA dans les fibres Ia.

Cette augmentation de la fréquence dans les fibres Ia n'est pas suffisante pour déclencher un PA : pas de PA dans les motoneurones.

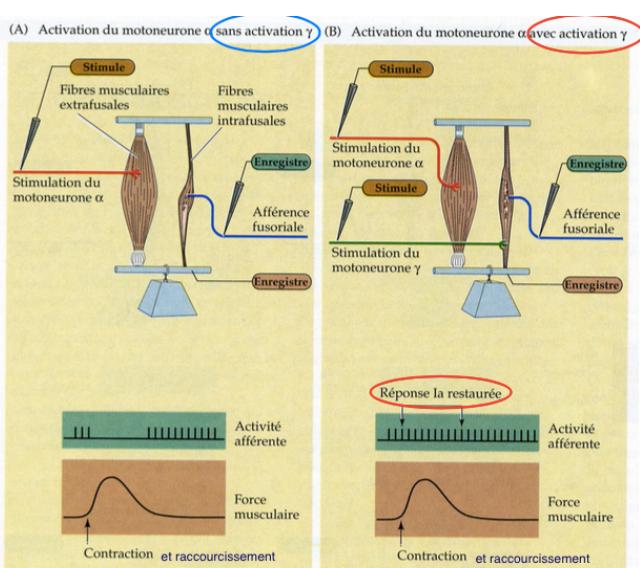
PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

Droite : augmentation du gain : stimulation gamma :

Contraction des 2 extrémités contractiles du FNM et donc étirement de façon basale de la plaque équatoriale : fréquence des PA dans les fibres Ia plus élevée que précédemment.

Etirement du muscle : surcroit d'étirement du FNM et de la plaque équatoriale : on observe une fréquence des PA qui va être suffisante pour que le seuil soit atteint => déclenchement du réflexe myotatique, de l'étirement.

→ La nécessité d'ajuster le gain du réflexe d'étirement explique pourquoi les capteurs que sont les FNM sont eux-mêmes des fibres musculaires modifiées.



Gauche : sans activation gamma :

Déclenchement de la contraction : le muscle se contracte (raccourcissement), à la faveur de ce raccourcissement, la plaque équatoriale diminue également en taille : ce qui aboutit à la disparition de PA dans les fibres Ia. Le muscle se relaxe et retour à l'état basal.

Droite : activation gamma :

Co-activation alpha / gamma : raccourcissement du muscle. Grâce à la stimulation gamma, la plaque équatoriale se raccourcit en même temps que le muscle (contraction fibres extrafusales et intrafusales en même temps) : maintient des PA : fonctionnement constant du FNM.

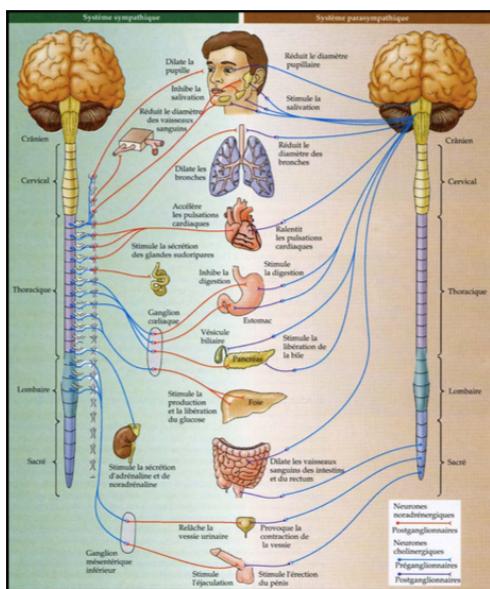
FNM, Motoneurones gamma et Gain :

- Le raccourcissement des fibres intra-fusales secondaire à l'activation des motoneurones gamma permet de **laisser subsister l'émission fusoriale** lorsque, du fait de sa contraction, le muscle se raccourcit.
- Ainsi, au cours des **mouvements volontaires**, les **motoneurones alpha et gamma sont fréquemment coactivés** par les centres supérieurs pour empêcher que les FNM ne subissent une réduction d'étirement.
- L'activité de base des motoneurones gamma augmente avec la **vitesse et la difficulté** des mouvements.
- Le **tonus musculaire** est le **niveau de tension d'un muscle au repos**. Il prépare le muscle à répondre rapidement à des commandes volontaires ou réflexes. Il prépare à l'**action**.
- **Conclusion : le système des FNM est un mécanisme de rétroaction qui détecte la longueur musculaire et qui la maintient constante** (isométrique)

SNA (système nerveux autonome) = SNV (système nerveux végétatif) :

- Le SNV est la partie du SN responsable des fonctions **automatiques**, non soumise au contrôle volontaire (en opposition à des neurones contrôlant volontairement et consciemment des fonctions telles que le mouvement d'un membre).
- Il contrôle notamment les **muscles lisses** (digestion, vascularisation...), le **muscle cardiaque**, la majorité des **glandes exocrines** (digestion, sudation) et **certaines glandes endocrines**.
- Sur le plan sensoriel, il traite les informations en provenance de la **sensibilité viscérale** (pression sanguine, vessie, intestins...).

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie



La voie **efférente** du SNA (celle qui innerve les différents organes) est constituée de deux neurones en série :

- **parasympathique (crânio-sacré) :**
 - 1^{er} neurone : axone myélinique long. Ach → récepteur nicotinique le plus souvent.
 - 2^{ème} neurone : axone amyélinique court. Ach → récepteurs muscariniques.
- **Orthosympathique (= sympathique) : moelle thoraco-lombaire :**
 - 1^{er} neurone : axone myélinique court. Ach → récepteur nicotinique.
 - 2^{ème} neurone : axone amyélinique long qui se projette dans tous les viscères. Na → récepteur adrénnergiques.

*orthosympathique à gauche,
parasympathique à droite*

	ORTHOSYMPATHIQUE	PARASYMPATHIQUE
Myélinisé	Oui	Oui
Nom	Thoraco-lombaire	Cranio-sacré
1^{er} neurone : axone myélinique	Court : Ach (récepteur nicotinique)	Long : Ach (récepteur nicotinique)
2^{ème} neurone : axone amyélinique	Long : Na (récepteur adrénnergique)	Court : Ach (récepteurs muscariniques)
Utilité	Stress	Repos, digestion

Cas particulier de la médullo-surrénale :

- glande endocrine innervée par le premier neurone du système orthosympathique
- peut être considérée comme une différenciation du deuxième neurone en cellule endocrine
- Ces cellules sécrètent principalement de l'adrénaline
- Le système orthosympathique contrôle donc la sécrétion d'adrénaline au niveau de la médullo-surrénale.

Effets de l'activité du SNV :

QUELQUES EFFETS DE L'ACTIVITE DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF			
Organe effecteur	Type de récepteur*	Effet sympathique	Effet parasympathique
Yeux *			
Muscles de l'iris	Alpha ₁	Contraction du muscle radial (dilatation de la pupille = mydriase)	Contraction du muscle du sphincter (constriction de la pupille = myosis)
Muscles ciliaires	Béta ₂	Relaxation (accommodation du cristallin pour la vision de loin)	Contraction (accommodation du cristallin pour la vision de près)
Cœur *			
Noeud sino-auriculaire	Béta ₁	Augmentation de la fréquence cardiaque	Diminution de la fréquence cardiaque
Noeud auriculo-ventriculaire	Béta ₁	Augmentation de la conduction	Diminution de la conduction
Ventricules	Béta ₁	Augmentation de la vitesse de conduction	Diminution de la vitesse de conduction
Artéries Coronaires	Alpha _{1a,2}	Constriction	Dilatation
	Béta ₂	Dilatation	
Peau	Alpha ₁	Constriction	
Muscle squelettique	Alpha ₁	Constriction	
Viscères abdominales	Béta ₂	Dilatation	
Glandes salivaires	Alpha ₁	Constriction	
Veines	Alpha ₁ , Alpha ₂ , Béta ₂	Constriction, Constriction, Dilatation	
Poumons *			
Muscle bronchique	Béta ₂	Relaxation	Contraction
Glandes bronchiques	Alpha ₁ , Béta ₂	Inhibition de la sécrétion	Stimulation de la sécrétion
Glandes salivaires	Alpha ₁	Stimulation de la sécrétion	Stimulation de la sécrétion de K ⁺ et de H ₂ O
Estomac *	Béta ₂	Stimulation de la sécrétion de K ⁺ et de H ₂ O	Stimulation de la sécrétion de K ⁺ et de H ₂ O
Motilité, tonus	Alpha ₂ , Béta _{1,2}	Stimulation de la sécrétion enzymatique	
Sphincters	Alpha ₁	Relaxation	
Sécrétion	Alpha ₁	Contraction	Stimulation
Intestin	§	Inhibition (?)	
Motilité	Alpha ₂ , Béta _{1,2}	Diminution	Augmentation
	Alpha ₁ , Alpha ₂	Diminution	Relaxation
Sphincters	Alpha ₁	Contraction (habituellement)	Stimulation
Sécrétion	Alpha ₁	Inhibition	
Vésicule biliaire	Béta ₂	Relaxation	Relaxation (habituellement)
Foie et muscle	Béta ₂	Glycogénolyse	Stimulation
Panréas *	Alpha ^a	Inhibition de la sécrétion	Stimulation de la sécrétion
Glandes excrines	Alpha ₂	Inhibition de la sécrétion d'insuline	Stimulation de la sécrétion d'insuline
Glandes endocrines	Béta ₁	Augmentation de la dégradation des lipides	
Adipocytes			

PHYSIOLOGIE : Neurophysiologie

	Orthosympathique	Parasympathique
Iris	Contraction du muscle radial : dilatation de la pupille = mydriase <u>Récepteurs alpha 1 adrénnergiques</u>	Contraction du muscle du sphincter de l'iris : contraction de la pupille = myosis
Muscle ciliaire conditionne l'état du cristallin	accommodation vision de loin	accommodation vision de près
Cœur	<u>Récepteurs beta1 adrénnergiques</u> : augmentation de la fréquence cardiaque	Diminution de la fréquence cardiaque
Contractilité cardiaque	<u>Récepteurs beta 1 adrénnergique</u> : augmentation de la contractilité	Diminution de la contractilité
Poumons (muscle bronchique)	<u>Récepteurs beta 2 adrénnergiques</u> : relaxation du muscle lisse bronchique	Contraction du muscle bronchique
Tube digestif : estomac	Motilité diminuée	Motilité augmentée

Asthme : contraction anormale des bronches (ralentissement des échanges d'air) :

- favorisée par une activation parasympathique (contraction du muscle lisse bronchique)
- diminuée par une activation orthosympathique
- Thérapeutique : traitement aigu qui consistent à inhaller des molécules qui miment l'effet des catécholamines au niveau des récepteurs beta 2 adrénnergiques (beta 2 mimétiques)
 - Relaxation du muscle bronchique : ventoline ®
- Les récepteurs responsables de la relaxation bronchique sont différents des bêta 1 ou des alpha 1 adrénnergiques : possibilité de sélectivité thérapeutique d'un point de vue pharmacologique : utiliser des molécules qui ont un effet préférentiel sur les bêta 2 et non une action globale sur tout l'organisme et sur tous les récepteurs adrénnergiques.

=> Effet antagoniste entre parasympathique et orthosympathique.

Système nerveux végétatif :

Conclusion : Le **SNoS** et le **SNpS** innervent tous deux la plupart des organes. Ils ont de nombreuses interactions :

- habituellement, un **antagonisme dynamique** : myosis/mydriase, contraction/relaxation muscle bronchique...
- rarement synergique : ex : sécrétion de la salive

Mise en jeu :

- Le **SNoS** est impliqué dans la mobilisation de l'énergie au cours du **stress**. Ses effets sont la dilatation des pupilles et des bronchioles, l'augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire et de la pression sanguine artérielle.
- L'activité du SNoS est permanente, mais augmente et joue un rôle majeur en **situation d'urgence (stress)**.
- Le **SNpS** prédomine au cours du **repos, du sommeil et de la digestion** (stocke l'énergie) : fréquence cardiaque ralentit, pression sanguine artérielle baisse.