

PURVES
HUETTEL

AUGUSTINE
LAMANTIA

GROH
WHITE

NEURO

7^e ÉDITION

SCIENCES

Traduction de Philippe Gailly, Nicolas Tajeddine
et Jean-Marie Coquery

+ EN LIGNE

— Pour les étudiants
+ de 500 exercices

— Pour les professeurs
Banque de questions d'examen
et supports de cours



OFFERT

- Cours et résumés
- + de 1000 notions définies
- + de 1000 illustrations, schémas et tableaux

OFFERT Atlas de neuroanatomie
interactif en couleur



Toutes les synthèses
en audio

Dale PURVES
George J. AUGUSTINE
Jennifer M. GROH
Scott A. HUETTEL
Anthony-Samuel LAMANTIA
Leonard E. WHITE

Neurosciences

7^e édition

Traduction de
Philippe Gailly, Nicolas Tajeddine
et Jean-Marie Coquery

Ouvrage original : *Neurosciences*, 7th edition, George J. Augustine, Jennifer M. Groh, Leonard E. White, Anthony-Samuel LaMantia, Scott A. Huettel, Dale Purves
©2024,2018 Oxford University Press
©2012, 2008, 2004, 2001, 1997 Sinauer Associates

- *Neuroscience* was originally published in English in 2024. This translation is published by arrangement with Oxford university Press. De Boeck Supérieur is solely responsible for this translation from the original work and Oxford University Press shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon."
- *Neuroscience* a été originellement publié en anglais en 2024. Cette traduction est publiée selon un accord avec Oxford University Press. De Boeck Supérieur est entièrement responsable de cette traduction de l'œuvre originale et Oxford University Press ne pourra être tenu responsable de toute erreur, omission, imprécision ou ambiguïté dans la traduction ou pour tout dommage causé par son utilisation.

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine
de spécialisation, consultez notre site web :
www.deboecksuperieur.com

L'accès aux ressources numériques associées à cet ouvrage est **personnel** et **incessible**. Il est soumis aux conditions d'utilisation en vigueur accessible sur le site De Boeck Supérieur et peut être interrompu à tout moment, sans garantie de maintien ou de compensation.

Notice : Les éditions De Boeck Supérieur ont fait le nécessaire pour contacter l'ensemble des ayant-droits des illustrations reproduites dans l'ouvrage. Si l'un d'eux avait échappé à notre vigilance, qu'il voit ici une invitation à nous contacter.

Les crédits des illustrations sont disponibles sur le site de l'éditeur :



www.lienmini.fr/48318-credits

© De Boeck Supérieur s.a., 2025
Rue du Bosquet, 7, B-1348 Louvain-la-Neuve
Pour la traduction et l'adaptation française

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale, Paris : juillet 2025
Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2025/13647/090

7^e édition
ISBN : 978-2-8073-4831-8

Sommaire

1	L'étude du système nerveux	1	19	Modulation des mouvements par le cervelet	451
PARTIE I Les signaux nerveux		35	20	Les mouvements oculaires et l'intégration sensorimotrice	471
2	Les signaux électriques des cellules nerveuses	37	21	Le système nerveux végétatif	490
3	La perméabilité membranaire dépendant du voltage	54	PARTIE IV Le cerveau qui change		515
4	Canaux ioniques et transporteurs	70	22	Développement précoce du cerveau	517
5	Transmission synaptique	93	23	Construction de circuits neuronaux	555
6	Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs	122	24	Plasticité du cerveau en développement sous l'effet de l'expérience	598
7	Signalisation moléculaire dans les neurones	155	25	Différences entre les sexes et développement des circuits neuronaux	629
8	La plasticité synaptique	179	26	Réparation et régénération du système nerveux	658
PARTIE II Sensation et traitement sensoriel		203	PARTIE V Fonctions cérébrales complexes et neurosciences cognitives		695
9	Vision	205	27	Les fonctions cognitives et l'organisation du cortex cérébral	697
10	L'audition	236	28	États corticaux	714
11	Le système vestibulaire	261	29	Attention	738
12	Toucher et proprioception	278	30	Mémoire	754
13	Douleur et température	303	31	Le langage et la parole	775
14	Olfaction	324	32	Émotion	797
15	Goût	356	33	Penser, planifier et décider	819
PARTIE III La motricité et son contrôle central		377	ATLAS Le système nerveux central humain		841
16	Les motoneurones et le contrôle moteur	379	Index		859
17	Contrôles centraux du tronc cérébral et de la moelle	403			
18	Modulation des mouvements par les ganglions de la base	430			

Collaborateurs

George J. Augustine

Nirupa Chaudhari

Jennifer M. Groh

Scott A. Huettel

Alfredo Fontanini

Michael A. Fox

Anthony-Samuel LaMantia

Lauren L. Orefice

Leonard E. White

Éditeurs responsables des parties

PARTIE I: George J. Augustine

PARTIE II: Jennifer M. Groh

PARTIE III: Leonard E. White

PARTIE IV: Anthony-Samuel LaMantia

PARTIE V: Scott A. Huettel

Traducteurs

Philippe Gailly est docteur en médecine (Université catholique de Louvain) et en biophysique (University of Virginia). Il est professeur de physiologie et de neurosciences.

Nicolas Tajeddine est docteur en médecine et en sciences biomédicales (Université catholique de Louvain). Il est professeur de physiologie des systèmes et doyen de la faculté de Médecine à l'UCLouvain.

Jean-Marie Coquery est professeur honoraire à l'Université de Lille 1. Ses travaux portent sur les activités motrices et attentionnelles ainsi que leur influence sur l'intégration sensorielle.

Table des matières

CHAPITRE 1

L'étude du système nerveux

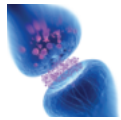
Vue d'ensemble	1
Les neurones et la glie sont les principaux types de cellules de tous les systèmes nerveux	2
Les neurones sont interconnectés dans des ensembles appelés circuits neuronaux	9
Les circuits qui traitent des informations connexes constituent un système neuronal	15

Le génome contrôle l'organisation et le fonctionnement du cerveau	20
---	----

■ ENCADRÉ 1A

Organismes modèles en neurosciences

Les circuits et systèmes neuronaux peuvent être analysés dans le cerveau humain	26
Résumé	32
Lectures complémentaires	33



PARTIE I Les signaux nerveux 35

CHAPITRE 2

Les signaux électriques des cellules nerveuses

Vue d'ensemble	37
Les cellules nerveuses génèrent des signaux électriques pour coder l'information	37
Les signaux électriques neuronaux peuvent être transmis sur de longues distances	39
■ APPLICATIONS CLINIQUES	
Anesthésie et signalisation électrique neuronale	41
Les mouvements ioniques produisent des signaux électriques	44
Les forces électriques et chimiques créent les potentiels de membrane	45
Les ions potassium génèrent le potentiel membranaire de repos	47
■ ENCADRÉ 2A	
Les remarquables cellules nerveuses géantes du calmar	48
Plus d'un type d'ion perméant peut générer des signaux électriques	49
Les potentiels d'action résultent de modifications séquentielles de la perméabilité au sodium et au potassium	51
■ ENCADRÉ 2B	
Forme du potentiel d'action et terminologie	52
Résumé	53
Lectures complémentaires	53

CHAPITRE 3

La perméabilité membranaire dépendant du voltage

Vue d'ensemble	54
Les courants ioniques traversent les membranes des cellules nerveuses	54
■ ENCADRÉ 3A	
La méthode du voltage imposé	55
La dépolarisation active deux types de courants ioniques dépendant du voltage	56
Deux types de courants ioniques dépendant du voltage	56
Les courants ioniques dépendant du voltage proviennent de deux conductances membranaires dépendant du voltage	59
Les potentiels d'action peuvent être reconstitués sur la base des propriétés des conductances Na^+ et K^+ dépendant du voltage	60
Les potentiels d'action permettent une signalisation électrique à longue distance	62
La myélinisation augmente la vitesse de conduction du potentiel d'action	64
■ APPLICATIONS CLINIQUES	
La sclérose en plaques	67
Résumé	68
Lectures complémentaires	69

CHAPITRE 4

Canaux ioniques et transporteurs 70

Vue d'ensemble 70

Les canaux ioniques génèrent des courants électriques 70

ENCADRÉ 4A**La méthode du patch clamp 72****ENCADRÉ 4B****Toxines qui empoisonnent les canaux ioniques 75**

Il existe de nombreux types de canaux ioniques 76

Les ions traversent les canaux via de pores sélectifs 78

Les caractéristiques moléculaires permettent le déclenchement des canaux ioniques par différents types de stimuli 80

■ APPLICATIONS CLINIQUES**Maladies neurologiques dues à des altérations des canaux ioniques 82**

Les transporteurs actifs créent et maintiennent des gradients ioniques 86

Résumé 90

Lectures complémentaires 91

CHAPITRE 5

Transmission synaptique 93

Vue d'ensemble 93

Il existe deux mécanismes de transmission synaptique 94

Les ions calcium contrôlent la libération de quantités discrètes de neurotransmetteurs 98

Un cycle de trafic membranaire est responsable de la libération des neurotransmetteurs 102

De nombreuses protéines sont nécessaires au transport des vésicules synaptiques 104

■ APPLICATIONS CLINIQUES**Maladies affectant la terminaison présynaptique 107**

Il existe deux familles de récepteurs de neurotransmetteurs 110

Modifications de la perméabilité de la membrane postsynaptique au cours de la transmission synaptique 112

Les flux ioniques postsynaptiques déterminent si les synapses sont excitatrices ou inhibitrices 116

■ ENCADRÉ 5A**La «synapse tripartite» 119**

Résumé 120

Lectures complémentaires 121

CHAPITRE 6

Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs 122

Vue d'ensemble 122

Il existe de nombreux neurotransmetteurs 122

L'acétylcholine sert de neurotransmetteur prototype 124

■ ENCADRÉ 6A**Neurotoxines ayant pour cible les récepteurs postsynaptiques 126****■ APPLICATIONS CLINIQUES****La myasthénie, une maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire 129**

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur 131

Le GABA et la Glycine sont des transmetteurs inhibiteurs 135

■ ENCADRÉ 6B**Actions excitatrices du GABA dans le cerveau en développement 138**

Les amines biogènes sont des transmetteurs neuromodulateurs 140

L'ATP et d'autres purines peuvent servir de co-transmetteurs 145

Les neuropeptides sont des neurotransmetteurs exceptionnellement diversifiés 146

La signalisation interneuronale peut également être assurée par des neurotransmetteurs non conventionnels 149

■ ENCADRÉ 6C**La marijuana et le cerveau 150**

Résumé 153

Lectures complémentaires 154

CHAPITRE 7

Signalisation moléculaire dans les neurones 155

Vue d'ensemble 155

Il existe plusieurs modes de signalisation chimique 155

Les réponses cellulaires sont déterminées par plusieurs familles de récepteurs 158

Les protéines G relient l'activation des récepteurs aux voies de signalisation intracellulaires 159

Les seconds messagers sont impliqués dans de nombreuses voies de signalisation intracellulaire 161

■ ENCADRÉ 7A**Imagerie dynamique des signaux intracellulaires 163**

La signalisation intracellulaire implique souvent le transfert ou le retrait de groupes phosphate de protéines cibles 165

■ APPLICATIONS CLINIQUES

Bases moléculaires des troubles psychiatriques 169

■ ENCADRÉ 7B

Les épines dendritiques 171

Les réponses durables impliquent des changements dans la signalisation nucléaire 172

Il existe de nombreuses façons de signaler des changements dans la structure et la fonction neuronales 175

Résumé 177

Lectures complémentaires 178

CHAPITRE 8

La plasticité synaptique 179

Vue d'ensemble 179

Certaines formes de plasticité synaptique durent quelques minutes ou moins 179

La plasticité synaptique peut entraîner des modifications durables du comportement 182

■ ENCADRÉ 8A

Génétique de l'apprentissage et de la mémoire chez la drosophile 186

La plasticité synaptique à long terme est présente dans l'hippocampe des mammifères 186

Les récepteurs de glutamate de type NMDA servent de détecteurs de coïncidence pour la potentialisation à long terme dans l'hippocampe 189

■ ENCADRÉ 8B

Les synapses silencieuses 193

La dépression à long terme affaiblit les synapses par de multiples mécanismes 194

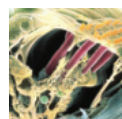
Certaines formes de plasticité dépendent de la chronologie de l'activité synaptique 197

■ APPLICATIONS CLINIQUES

L'épilepsie : effets d'une activité pathologique sur le câblage nerveux 198

Résumé 200

Lectures complémentaires 200



PARTIE II Sensation et traitement sensoriel 203

CHAPITRE 9

Vision 205

Vue d'ensemble 205

L'œil capte la lumière et la focalise sur des cellules photoréceptrices spécialisées 205

Les photorécepteurs convertissent la lumière en signaux électriques dans la rétine 209

ENCADRÉ 9A

L'importance du contexte dans la perception des couleurs 215

Les circuits rétiniens extraient des informations sur les caractéristiques de la scène visuelle 216

■ ENCADRÉ 9B

La perception de l'intensité lumineuse 220

Les cellules ganglionnaires de la rétine transmettent des informations sur les caractéristiques des informations visuelles au cerveau 221

■ APPLICATIONS CLINIQUES

Déficits du champ visuel 223

Les centres visuels du cortex cérébral perçoivent des caractéristiques visuelles dont la complexité est croissante 227

L'optimisation de la vision et des comportements visuels nécessite un contrôle autonome, moteur et cognitif 231

Résumé 234

Lectures complémentaires 234

CHAPITRE 10

L'audition 236

Vue d'ensemble 236

Le son est une onde de pression composée de différentes fréquences importantes pour la parole, la musique et d'autres sons naturels 236

■ APPLICATIONS CLINIQUES

Perte auditive : causes et traitements 238

Les structures de l'oreille filtrent les fréquences du son et transmettent les vibrations d'un milieu aérien vers un milieu liquide 240

Les ondes sonores sont transformées en signaux nerveux par les cellules ciliées de la cochlée 245

■ ENCADRÉ 10A

Le doux chant de la distorsion 247

La transduction est contrôlée par des mécanismes actifs impliquant les muscles de l'oreille moyenne et les cellules ciliées externes de la cochlée	248
Les voies auditives impliquent des signaux voyageant bilatéralement et dans les deux sens, en amont et en aval	250
La perception auditive implique l'intégration de plusieurs caractéristiques du son	252
Les codes neuronaux de la fréquence sonore sont basés sur la résonance et la synchronisation	252
Les sons sont localisés sur la base de leur fréquence, de leur intensité relative et de leur délai pour arriver aux oreilles	255
Audition et vision sont coordonnées par le biais de multiples transformations des signaux et par un dialogue intersensoriel robuste	257
Résumé	259
Lectures complémentaires	259

CHAPITRE 11

Le système vestibulaire 261

Vue d'ensemble	261
Le système vestibulaire nous permet de percevoir notre position et nos mouvements dans l'espace	261
L'utricule et le saccule détectent l'inclinaison statique et les mouvements linéaires	263
Les canaux semi-circulaires permettent de détecter les rotations de la tête dans les trois dimensions	266
Le système vestibulaire exploite les repères visuels pour déterminer les mouvements du corps et stabiliser le regard	269

■ APPLICATIONS CLINIQUES

Évaluation clinique du système vestibulaire 271

Le cerveau intègre les informations permettant de percevoir les mouvements de translation et de rotation et de maintenir l'équilibre	273
--	-----

■ ENCADRÉ 11A

Les cellules de Mauthner chez le poisson 274

Résumé	276
Lectures complémentaires	277

CHAPITRE 12

Toucher et proprioception 278

Vue d'ensemble	278
Les forces mécaniques exercées sur la peau sont transmises au SNC par l'intermédiaire d'un réseau de neurones somatosensoriels	278

■ APPLICATIONS CLINIQUES

Dermatomes 280

Les neurones somatosensoriels établissent des terminaisons spécialisées et interagissent avec d'autres cellules mécanosensibles de la peau	284
La transduction sensorielle dans la peau nécessite la conversion des forces mécaniques en signaux électriques	287
La proprioception consiste à détecter les forces exercées sur les muscles, les articulations et le tissu conjonctif	288
Différentes voies nerveuses transmettent au cerveau les diverses caractéristiques de l'information somatosensorielle	289

■ ENCADRÉ 12A

Mécanosensibilité chez les animaux 296

Les représentations centrales du corps sont plastiques et modifiées par l'expérience	298
Les dysfonctionnements du système somatosensoriel jouent un rôle important dans de nombreuses maladies	299
Résumé	300
Lectures complémentaires	301

CHAPITRE 13

Douleur et température 303

Vue d'ensemble	303
Les stimuli potentiellement dangereux sont détectés par les nocicepteurs	303
Les stimuli nocifs sont transformés en signaux nerveux via divers canaux ioniques contrôlés par des ligands (ROC)	305

■ ENCADRÉ 13A

Capsaïcine 306

Les voies centrales de la douleur sont distinctes des voies mécanosensorielles et transmettent différents aspects de la douleur de manière parallèle	307
--	-----

■ ENCADRÉ 13B

Douleur référée 309

■ ENCADRÉ 13C

Une voie de la colonne dorsale pour la douleur viscérale 310

Les signaux provenant de divers stimuli inoffensifs, ainsi que d'organes internes, sont également véhiculés par les voies de la douleur	314
La sensibilité à la douleur est subjective et peut être modifiée par divers facteurs	315

■ APPLICATIONS CLINIQUES

Membres fantômes et douleur fantôme 318

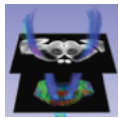
Résumé	322
Lectures complémentaires	323

CHAPITRE 14**Olfaction 324**

Vue d'ensemble	324
Les systèmes olfactif et voméronasal traitent les molécules en suspension dans l'air qui influencent un large éventail de comportements	325
La transduction olfactive et voméronasale s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G	327
■ APPLICATIONS CLINIQUES	329
■ ENCADRÉ 14A	
Le chien docteur	335
Les informations olfactives et voméronasales sont transmises directement aux bulbes olfactifs principaux et accessoires et, de là, à de multiples cibles du cerveau antérieur	341
Chez de nombreuses espèces, dont l'humain, la capacité olfactive reflète la taille et la complexité du système olfactif	348
Résumé	354
Lectures complémentaires	355

CHAPITRE 15**Goût 356**

Vue d'ensemble	356
La détection des qualités gustatives est médiée par des cellules spécialisées dans les papilles gustatives et transmise au cerveau par trois nerfs crâniens	356
■ APPLICATIONS CLINIQUES	
Ageusie et Dysgueusie: Perte et altération du goût dues au COVID-19	361
■ ENCADRÉ 15A	
Récepteurs gustatifs extraoraux et microbiome	364
L'information gustative parvient au cerveau par des voies divergentes et convergentes et est codée par les profils d'allumage spatio-temporels des neurones	365
La perception des aliments et des boissons implique également l'olfaction, la somatosensibilité, l'audition et la vision	369
La palatabilité ou l'aversion d'un aliment est médiée par les systèmes gustatif et limbique et peut être modifiée par l'expérience	372
Résumé	374
Lectures complémentaires	375

**PARTIE III La motricité et son contrôle central 377****CHAPITRE 16****Les motoneurones et le contrôle moteur 379**

Vue d'ensemble	379
Des sous-systèmes qui interagissent dans le SNC contribuent de manière spécifique et essentielle au contrôle moteur	379
Les motoneurones de la moelle épinière et du tronc cérébral établissent une cartographie de la musculature du corps	381
Des unités motrices de taille variable produisent des mouvements adaptés	383
■ ENCADRÉ 16A	
La plasticité des unités motrices	385
Des circuits locaux transmettent les réflexes qui ajustent rapidement la tension musculaire en réponse à des stimuli sensoriels	389
Les circuits locaux coordonnent l'activité des motoneurones pour produire des comportements rythmiques et stéréotypés	394

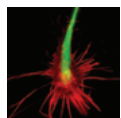
■ ENCADRÉ 16B	
La locomotion chez la sangsue et la lamproie	395
Une lésion des motoneurones entraîne un « syndrome neurogène périphérique »	399
■ APPLICATIONS CLINIQUES	
La sclérose latérale amyotrophique	399
Résumé	401
Lectures complémentaires	402

CHAPITRE 17**Contrôles centraux du tronc cérébral et de la moelle 403**

Vue d'ensemble	403
Les neurones moteurs suprasegmentaires donnent naissance à des fibres latérales dans la moelle épinière, qui contrôlent les mouvements complexes, et à des fibres médiales, qui influencent la posture, l'équilibre et la locomotion	404

■ APPLICATIONS CLINIQUES	
Importance de la topographie des déficits moteurs de la face pour localiser la lésion neurologique	408
Les neurones du cortex moteur primaire codent les intentions de mouvements corporels dans l'espace personnel	409
■ ENCADRÉ 17A	
Que représentent les cartes motrices ?	411
Les neurones du cortex prémoteur codent les intentions de mouvements corporels orientés vers l'espace extra-personnel	414
■ ENCADRÉ 17B	
Esprits et machines	415
Les neurones moteurs suprasegmentaires du tronc cérébral contribuent au maintien de l'équilibre, contrôlent la posture, initient la locomotion et orientent le regard	419
■ ENCADRÉ 17C	
La formation réticulaire	422
Une lésion des neurones moteurs supra-segmentaires peut entraîner un « syndrome pyramidal »	425
■ ENCADRÉ 17D	
Le tonus musculaire	427
Résumé	428
Lectures complémentaires	428
CHAPITRE 18	
Modulation des mouvements par les ganglions de la base	430
Vue d'ensemble	430
Les ganglions de la base comprennent un ensemble de noyaux situés dans la profondeur des hémisphères cérébraux	431
■ ENCADRÉ 18A	
Les boucles des ganglions de la base et les fonctions non motrices du cerveau	433
■ ENCADRÉ 18B	
Adopter et rompre les habitudes	435
Les ganglions de la base influencent le mouvement en modulant l'activité des circuits moteurs supérieurs	437
Des voies directes et indirectes modulent l'initiation des mouvements volontaires et la suppression des mouvements non désirés	440
La dopamine module les circuits des ganglions de la base en augmentant ou en diminuant l'excitabilité des neurones épineux moyens	442
Les troubles hypokinétiques du mouvement sont associés à une inhibition excessive	
des noyaux moteurs dans le thalamus et le tronc cérébral	443
■ APPLICATIONS CLINIQUES	
La stimulation cérébrale profonde	445
Les troubles hyperkinétiques du mouvement sont associés à une inhibition insuffisante des noyaux moteurs dans le thalamus et le tronc cérébral	447
Résumé	449
Lectures complémentaires	450
CHAPITRE 19	
Modulation des mouvements par le cervelet	451
Vue d'ensemble	451
Le cervelet comprend trois subdivisions principales : le cérébro-cervelet, le spino-cervelet et le vestibulo-cervelet	451
Les hémisphères cérébelleux coordonnent les mouvements de la partie ipsilatérale du corps	453
Les efférences du cervelet vers le tronc cérébral et le thalamus proviennent des noyaux cérébelleux profonds et du vestibulo-cervelet	455
Les neurones de Purkinje intègrent les signaux afférents et modulent la sortie des noyaux cérébelleux profonds	458
Le cervelet coordonne les mouvements en réduisant les erreurs motrices	462
■ APPLICATIONS CLINIQUES	
Les maladies à prions	463
Les lésions cérébelleuses perturbent la coordination des mouvements, et peuvent avoir ou non des répercussions sur les fonctions cognitives ou émotionnelles	465
■ ENCADRÉ 19A	
Analyse génétique des fonctions cérébelleuses	466
Résumé	469
Lectures complémentaires	470
CHAPITRE 20	
Les mouvements oculaires et l'intégration sensorimotrice	471
Vue d'ensemble	471
Les mouvements oculaires sont nécessaires pour identifier et fixer une nouvelle cible visuelle et pour maintenir la fixation fovéale	471
■ ENCADRÉ 20A	
La perception des images rétinienne stabilisées	472
Les mouvements oculaires sont générés autour de trois axes de rotation par trois paires de muscles striés	473

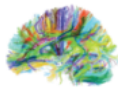
Les mouvements oculaires conjugués font tourner les yeux dans la même direction, alors que les mouvements oculaires disconjugués font tourner les yeux dans des directions opposées	475	Le système sympathique prépare le corps à mobiliser ses ressources dans des situations de stress	495
■ APPLICATIONS CLINIQUES Mouvements oculaires et lésions, maladies et troubles neurologiques	477	■ ENCADRÉ 21A L'hypothalamus	496
Les circuits neuronaux du cortex cérébral et du tronc cérébral déterminent l'amplitude, la direction et la vitesse des mouvements oculaires	479	Le système parasympathique sert à augmenter les ressources métaboliques et à conserver l'énergie	498
■ ENCADRÉ 20B L'intégration sensorimotrice dans le colliculus supérieur	482	Le système entérique est un système semi-autonome de neurones gastro-intestinaux qui favorise la digestion	501
■ ENCADRÉ 20C Des codes de lieu aux codes de fréquence	485	Les signaux sensoriels viscéraux agissent sur les réflexes moteurs viscéraux locaux et sur un réseau autonome central	502
Résumé	488	■ APPLICATIONS CLINIQUES Le syndrome de Claude Bernard-Horner	504
Lectures complémentaires	489	■ ENCADRÉ 21B L'obésité et le cerveau	505
CHAPITRE 21 Le système nerveux végétatif	490	Les neurones moteurs viscéraux utilisent des neurotransmetteurs à petites molécules et des neuropeptides qui ont des effets variés	507
Vue d'ensemble	490	Résumé	513
Le système moteur viscéral (autonome) contrôle les fonctions physiologiques non volontaires	490	Lectures complémentaires	514



PARTIE IV Le cerveau qui change **515**

CHAPITRE 22 Développement précoce du cerveau	517	Les cellules nerveuses migrent souvent migrent souvent de leur site de neurogenèse jusqu'à leur position finale	547
Vue d'ensemble	517	Résumé	552
Les cellules souches neurales, dérivées des cellules souches pluripotentes, sont à l'origine de l'ensemble du système nerveux	517	Lectures complémentaires	554
■ ENCADRÉ 22A Les cellules souches : promesses et périls	519	CHAPITRE 23 Construction de circuits neuronaux	555
Les cellules souches neurales génèrent les systèmes nerveux central et périphérique	523	Vue d'ensemble	555
Le motif des facteurs de transcription déterminé par la signalisation entre les cellules permet le développement de régions cérébrales particulières	529	La construction des circuits neuronaux repose sur des mécanismes de base de la polarité cellulaire	556
■ APPLICATIONS CLINIQUES Signaux inducteurs et anomalies du neurodéveloppement	537	Les cônes de croissance neuronaux sont essentiels à l'établissement de connexions	559
La neurogenèse correspond à l'arrêt irréversible du cycle cellulaire qui conditionne la différenciation des neurones	541	La croissance neuronale et la formation des synapses dépendent de molécules de signalisation	564
		■ ENCADRÉ 23A À la croisée des chemins : le guidage des axones au niveau du chiasma optique	569

■ APPLICATIONS CLINIQUES			
Troubles du guidage des axones	571	La Science de l'amour (ou l'amour comme drogue)	632
Le développement des axones, des dendrites et des synapses est contrôlé par les interactions trophiques	581	Le dimorphisme sexuel reflète la signalisation systémique dans les organes périphériques et les circuits neuronaux associés	636
La croissance des axones, des dendrites et des synapses aboutit à des schémas ordonnés de connexions, y compris des cartes topographiques	592	Signaux systémiques ciblant les neurones et les circuits responsables des comportements reproducteurs et parentaux	642
Résumé	596	■ APPLICATIONS CLINIQUES	
Lectures complémentaires	597	La bonne mère	647
		Les comportements humains complexes sont difficiles à associer au sexe, au genre ou à des signaux systémiques précoces	649
		Résumé	656
		Lectures complémentaires	657
CHAPITRE 24		CHAPITRE 26	
Plasticité du cerveau en développement sous l'effet de l'expérience	598	Réparation et régénération du système nerveux	658
Vue d'ensemble	598	Vue d'ensemble	658
L'activité électrique dans les nouveaux circuits neuronaux détermine le nombre final et l'organisation des connexions fonctionnelles	599	Le tissu nerveux présente des réponses spécifiques aux lésions et a un potentiel de régénération limité	659
L'activité électrique reflète l'expérience initiale et détermine les connexions pendant les périodes critiques	602	Le système nerveux périphérique conserve la capacité à régénérer les axones et à réinnervier les synapses	665
■ ENCADRÉ 24A		■ ENCADRÉ 26A	
Comportements précablés	603	Régénération spécifique des connexions synaptiques dans les ganglions végétatifs	674
Les niveaux d'activité électrique des entrées déterminent les connexions finales dans les circuits neuronaux	611	■ APPLICATIONS CLINIQUES	
■ APPLICATIONS CLINIQUES		Les victimes de la guerre et du sport	676
«Dancing in the dark»	614	Chez la plupart des mammifères adultes, les axones et les dendrites du SNC n'ont pas la capacité de repousser de manière extensive	676
Les canaux ioniques, les neurotransmetteurs et leurs récepteurs, ainsi que les neurotrophines contrôlent le développement des circuits en fonction de l'activité	621	Les systèmes nerveux des vertébrés adultes conservent certaines cellules souches neurales permettant un remplacement partiel des neurones	684
Résumé	627	■ ENCADRÉ 26B	
Lectures complémentaires	628	Armes nucléaires et neurogenèse	691
		Résumé	693
		Lectures complémentaires	694
CHAPITRE 25			
Différences entre les sexes et développement des circuits neuronaux	629		
Vue d'ensemble	629		
Les signaux systémiques sécrétés influencent le développement et la maintenance des circuits neuronaux	629		
■ ENCADRÉ 25A			



PARTIE V Fonctions cérébrales complexes et neurosciences cognitives 695

CHAPITRE 27		
Les fonctions cognitives et l'organisation du cortex cérébral	697	
Vue d'ensemble	697	
Les aires corticales sont organisées en régions	697	
■ ENCADRÉ 27A		
La lamination du cortex	699	
■ ENCADRÉ 27B		
Neurosciences à grande échelle : méta-analyses et études de consortium	701	
Le cortex pariétal a de nombreuses fonctions	703	
■ ENCADRÉ 27B		
Le cortex temporal joue un rôle essentiel dans le traitement des objets	705	
Le cortex préfrontal assure le contrôle de l'exécutif, de la planification et de l'action orientée vers un objectif	707	
■ ENCADRÉ 27C		
Tests neuropsychologiques	708	
APPLICATIONS CLINIQUES		
Psychochirurgie	710	
Résumé	713	
Lectures complémentaires	713	
CHAPITRE 28		
États corticaux	714	
Vue d'ensemble	714	
Les cycles circadiens sont contrôlés par des circuits neuronaux	714	
■ ENCADRÉ 28A		
Électroencéphalographie	718	
Le sommeil soutient les fonctions physiologiques essentielles à la santé et au comportement	718	
■ APPLICATIONS CLINIQUES		
Les troubles du sommeil et leur traitement	720	
Le sommeil passe par différentes phases	723	
■ ENCADRÉ 28B		
Dreaming	726	
La transition entre le sommeil et l'éveil repose sur certains circuits cérébraux	726	
Des déficiences sélectives de la fonction corticale peuvent altérer la conscience	731	
Un ensemble de régions cérébrales s'allument lorsque les gens se désengagent des tâches actives	735	
Résumé	736	
Lectures complémentaires	737	
CHAPITRE 29		
Attention	738	
Vue d'ensemble	738	
L'attention donne la priorité à certains stimuli par rapport à d'autres	738	
L'attention modifie l'activité des régions cérébrales associées à la perception	742	
Des lésions de régions clés du cerveau peuvent perturber les processus attentionnels	746	
■ APPLICATIONS CLINIQUES		
Syndrome de Balint	747	
■ ENCADRÉ 29A		
L'attention et les champs oculaires frontaux	749	
Un réseau fronto-pariétal est responsable de l'attention	750	
Résumé	752	
Lectures complémentaires	753	
CHAPITRE 30		
Mémoire	754	
Vue d'ensemble	754	
Les processus de mémorisation peuvent être classés par fonction	754	
L'encodage de la mémoire implique la création d'associations qui favorisent le rappel ultérieur	758	
■ ENCADRÉ 30A		
Les idiots savants	760	
Le lobe temporal médian soutient la mémoire déclarative	762	
■ APPLICATIONS CLINIQUES		
Cas cliniques révélant des bases anatomiques de la mémoire déclarative	764	
Les souvenirs sont stockés de manière dispersée dans l'ensemble du cortex cérébral	767	
■ ENCADRÉ 30B		
Maladie d'Alzheimer	768	
■ ENCADRÉ 30C		
Cellules de lieu et cellules de grille	770	

La mémoire non déclarative repose sur des systèmes cérébraux distincts de ceux qui soutiennent la mémoire déclarative	771	L'amygdale joue un rôle central dans le traitement des émotions	803
Avec l'âge, des changements dans le cerveau altèrent les processus de mémorisation	773	■ ENCADRÉ 32B	
Résumé	773	L'amygdale	805
Lectures complémentaires	774	■ ENCADRÉ 32C	
CHAPITRE 31		La peur et l'amygdale humaine	807
Le langage et la parole	775	Le cortex cérébral participe au traitement des émotions	811
Vue d'ensemble	775	■ APPLICATIONS CLINIQUES	
La production du langage repose à la fois sur l'appareil phonatoire et sur des régions corticales	776	Les troubles affectifs	812
■ ENCADRÉ 31A		Les émotions interagissent avec d'autres processus cognitifs	815
Langue des signes	778	Résumé	817
■ APPLICATIONS CLINIQUES	779	Lectures complémentaires	818
La compréhension des langues repose sur un réseau cérébral distribué	781	CHAPITRE 33	
■ ENCADRÉ 31B		Penser, planifier et décider	819
Sémantique: extraire le sens du langage	782	Vue d'ensemble	819
L'hémisphère droit joue un rôle important dans le langage	784	Le cortex préfrontal et le contrôle cognitif	819
■ ENCADRÉ 31C		Le cortex préfrontal latéral soutient le contrôle cognitif	822
Langage et latéralisation manuelle	788	Le cortex orbitofrontal et l'évaluation des options	825
Le développement du langage est marqué par une période critique au cours de l'enfance	790	■ APPLICATIONS CLINIQUES	
Les animaux non humains présentent des capacités de communication complexes	793	L'addiction	826
Résumé	795	■ ENCADRÉ 33A	
Lectures complémentaires	796	Dopamine et erreurs de prédiction de la récompense	828
CHAPITRE 32		Le cortex cingulaire antérieur et le contrôle de l'activité dans d'autres régions du cerveau	832
Émotion	797	L'insula antérieure incorpore des informations sur les états corporels dans les processus de décision	834
Vue d'ensemble	797	Le cortex cingulaire postérieur soutient les processus dirigés de l'intérieur	834
Les émotions intègrent les sentiments, la physiologie et le comportement	797	■ ENCADRÉ 33B	
■ ENCADRÉ 32A		Que disent les neurosciences sur le libre arbitre ?	835
Contrôle des expressions faciales	802	Résumé	838
		Lectures complémentaires	839
ATLAS			
Le système nerveux central humain			841
Index			859

Préface

Le domaine des neurosciences est en constante évolution. Il en va de même pour notre manuel, *Neurosciences*. La première édition, publiée en 1997, était basée sur une collection de chapitres rédigés par plusieurs enseignants lors de l'élaboration d'un cours présentant une vision intégrée de la fonction, de la structure et de la plasticité du cerveau humain. Les éditions suivantes ont fait état de nouvelles connaissances significatives sur le fonctionnement du cerveau, ainsi que d'avancées substantielles dans les technologies utilisées pour analyser les fonctions neuronales et les comportements. Le format et le contenu de la septième édition, entièrement repensés, témoignent de notre engagement constant à faire en sorte que notre compréhension toujours plus approfondie du cerveau continue d'être reflétée dans un manuel actualisé et faisant autorité.

La liste des éditeurs et des auteurs de *Neurosciences* a également changé. Depuis le début de l'ouvrage jusqu'à la sixième édition publiée en 2018, notre rédacteur en chef aujourd'hui émérite, Dale Purves, a fait preuve d'une grande perspicacité et d'une infatigable révision éditoriale de l'ensemble du texte. Son engagement à l'égard de ce projet dès son lancement a permis d'en assurer l'achèvement initial. Ses conseils continus au cours des deux décennies suivantes ont permis d'établir une norme de précision scientifique et de clarté narrative que nous nous sommes efforcés de maintenir. Pour la septième édition, trois éditeurs chevronnés – George Augustine, Anthony-Samuel LaMantia et Leonard White – ont été rejoints par deux nouveaux éditeurs, Jennifer Groh et Scott Huettel. En outre, le contenu de plusieurs chapitres a été rafraîchi et enrichi par de nouveaux auteurs dont l'expertise permet d'approfondir et d'élargir le contenu développé au cours des éditions précédentes. Bien que certains noms aient changé, nous avons continué d'adhérer à la rigueur et à l'enthousiasme des neurosciences lors de l'élaboration de cette nouvelle édition. Notre objectif principal reste de fournir aux étudiants et aux enseignants un compte rendu accessible et attrayant de ce que l'on sait sur la structure, la fonction et le dysfonctionnement des systèmes neuronaux.

Pour faciliter l'utilisation du livre *Neurosciences* en classe, ainsi que son utilisation comme texte de référence, nous avons modifié notre style de présentation. Pour chaque chapitre, nous identifions désormais un petit nombre de concepts clés, chacun étant accompagné d'objectifs d'apprentissage concrets pour favoriser une meilleure compréhension. Le glossaire des termes clés a été élargi, ce qui permet aux étudiants de rechercher facilement des termes et de découvrir où ils apparaissent dans le texte. Notre approche des systèmes sensoriels a également été revue. La vision, qui faisait auparavant l'objet de deux chapitres, est désormais présentée sous la forme d'un récit intégré dans un seul chapitre. L'olfaction et le goût, qui faisaient auparavant l'objet d'un seul chapitre, sont désormais présentés dans deux chapitres. Nous avons également révisé en profondeur la zone d'étude en ligne, avec les questions d'évaluation, et créé de nouvelles activités d'apprentissage pour Sylvius qui étendent l'exploration de la neuroanatomie humaine en question.

Grâce à ces changements axés sur l'étudiant, le livre *Neurosciences* fournit une ressource renouvelée, mais familière, pour l'apprentissage, l'enseignement et la compréhension de la narration en constante évolution de la façon dont le système nerveux est constitué, comment il fonctionne et comment il échoue parfois à fonctionner. Nous sommes redevables aux nombreux étudiants en médecine, aux étudiants de troisième cycle et aux étudiants de premier cycle qui nous ont testé en classe l'ouvrage et ses outils et nous ont fait part de leurs commentaires pour les améliorer. Nous sommes également reconnaissants aux nombreux collègues de toutes les branches des neurosciences pour leur révision rigoureuse du contenu de l'ouvrage. Les acteurs en neurosciences, à l'instar de la discipline dont ils portent le nom, ont toujours collaboré : un dialogue entre étudiants, enseignants, chercheurs, auteurs et rédacteurs, passés et présents. Nous nous réjouissons de poursuivre ce dialogue alors que les neuroscientifiques d'aujourd'hui et de demain liront la septième édition de *Neurosciences*.

Remerciements

Nous remercions les nombreux collègues qui ont apporté des contributions, des critiques et des suggestions utiles à cette édition et aux éditions précédentes. Notre reconnaissance va en particulier à Paul Adams, Ralph Adolphs, David Amaral, Dora Angelaki, Eva Anton, Gary Banker, Marlene Behrmann, Ursula Bellugi, Carlos Belmonte, Staci Bilbo, Dan Blazer, Alain Burette, Bob Burke, Roberto Cabeza, Jean-Pierre Changeux, John Chapin, Milt Charlton, Michael Davis, Rob Deaner, Bob Desimone, Allison Doupe, Sasha du Lac, Jens Eilers, Chagla Eroglu, Anne Fausto-Sterling, Howard Fields, Elizabeth Finch, Nancy Forger, Jannon Fuchs, David Gadsby, Michela Gallagher, Dana Garcia, Steve George, Josh Gooley, Henry Greenside, William Guido, Zach Hall, Kristen Harris, Christopher Harvey, Ben Hayden, Bill Henson, John Heuser, Bertil Hille, Miguel Holmgren, Jonathan Horton, Ron Hoy, Alan Humphrey, Jon Kaas, Kai Kaila, Jagmeet Kanwal, Herb Killackey, Len Kitzes, Marc Klein, Chieko Koike, Kevin LaBar, Arthur Lander, Story Landis, Simon LeVay, Jeff Lichtman, Alan Light, Steve Lisberger, Arthur Loewy, Ron Mangun, Eve Marder, Carol Mason, Robert McCarley, Greg McCarthy, Jim McIlwain, Daniel Merfeld, Steve Mitroff, Sulochana Naidoo, Ron Oppenheim, Larysa Pevny, Franck Polleux, Scott Pomeroy, Louis Reichardt, Sidarta Ribiero, Marnie Riddle, Jamie Roitman, Steve Roper, John Rubenstein, David Rubin, Josh Sanes, Cliff Saper, Lynn Seimon,

Paul Selvin, Carla Shatz, Sid Simon, Rich Simerly, Bill Snider, Larry Squire, Peter Strick, Joe Takahashi, Leng Zoo Tan, Stephen Traynelis, Christopher Walsh, Fan Wang, Xiaoqin Wang, Richard Weinberg, Christina Williams, S. Mark Williams, Joel Winston, Marty Woldorff, Rachel Wong, et Ryohei Yasuda. Bien entendu, ces personnes ne sont en rien responsables des éventuelles erreurs que présenterait cet ouvrage.

Nous sommes également reconnaissants du soutien que notre projet continu et en constante évolution a reçu de la part de l'équipe de Oxford University Press. Pour leurs conseils éditoriaux, nous remercions Jessica Fiorillo et Chelsea Noack. Pour avoir supervisé la production de cette nouvelle édition, nous remercions Martha Lorantos (Senior Production Editor), Meg Clark et Joan Gemme (Production Managers) et Donna DiCarlo (Production Specialist), qui ont assuré la refonte de la couverture. Nous remercions notre rédactrice en chef Elizabeth Pierson. Nos remerciements sont également à Peter Lacey (Digital Resource Development Editor), Cailen Swain (Photo Researcher) et tout l'équipe de Dragonfly Media Group pour la réalisation des illustrations.

Tout a été mis en œuvre pour que le contenu du présent ouvrage soit pleinement accessible aux personnes ayant des difficultés à percevoir les couleurs. Les exceptions sont les cas où les couleurs fournies sont expressément requises en raison de l'objectif de l'illustration.

Avant-propos de la 6^e édition

Depuis près de quatre siècles, le monde occidental est profondément influencé par la pensée dualiste de René Descartes. Pour lui, et pour nombre de penseurs, de philosophes et de scientifiques qui lui ont succédé, esprit et matière sont deux entités fondamentalement différentes et il est impossible de comprendre l'esprit, et donc le comportement humain, en étudiant la matière. Il y a quelques décennies seulement, ce postulat restait largement admis. Aujourd'hui encore, de nombreuses reliques du dualisme cartésien persistent. En médecine par exemple, le cerveau occupe toujours une place à part puisqu'il est le centre d'intérêt de deux disciplines : la psychiatrie, qui s'occupe des troubles de l'esprit, et la neurologie, qui diagnostique et traite les désordres biologiques du système nerveux. Dans la recherche aussi, la frontière entre la matière et l'esprit, entre le corps et l'âme, entre le cerveau et les autres organes est restée longtemps infranchissable. Pourtant, de très vieilles observations auraient dû, il y a bien longtemps, renvoyer le dualisme cartésien dans les manuels d'histoire. Dès le milieu du XIX^e siècle, le cas de Phineas Gage constituait déjà un indice sérieux mettant à mal la pensée cartésienne. Gage était un contremaître des chemins de fer du Vermont qui, lors d'un accident sur un chantier, avait perdu une partie de son cortex frontal. Suite à cette blessure, Gage, quoique parfaitement valide et sain au premier abord, avait complètement changé de comportement et son entourage ne cessait de se plaindre en ces mots devenus célèbres : « Gage n'était plus Gage. » Ce cas malheureux aurait dû alerter les scientifiques sur l'incongruité du dualisme cartésien. Malgré cela, il aura fallu attendre les travaux de Hanna et d'Antonio Damasio pour que tous les enseignements soient tirés de la dramatique histoire de Gage. Antonio Damasio publia en 1995, soit 150 ans après l'accident de Gage, un livre devenu bestseller intitulé « L'erreur de Descartes »¹. D'autres pionniers avaient déjà lancé les bases des neurosciences modernes et leurs hypothèses auraient dû inciter les chercheurs à étudier plus tôt la « biologie de l'esprit ». Les travaux de Jean-Baptiste de Lamarck et la théorie de la sélection naturelle publiée par Charles Darwin en 1859 suggéraient un continuum entre l'homme et les autres animaux et remettaient ainsi largement en cause le concept d'animal-machine évoqué par Descartes. Darwin fut également un des initiateurs de la psycho-évolution en publiant, en 1872, son ouvrage intitulé *L'Expression des émotions chez l'homme et les animaux*. Wilder Penfield, plus récemment, montra qu'il était

possible de déclencher la résurgence de souvenirs en stimulant électriquement la surface du cortex. Malgré toutes ces observations, les chercheurs ont longtemps résisté à la tentation d'étudier la biologie de l'« âme ». Pétris par quatre siècles de pensée cartésienne et peut-être aussi influencés par des convictions philosophiques et religieuses, ils ont hésité à mélanger éprouvettes et esprit. Probablement étaient-ils aussi inquiets par ce qu'ils risquaient de découvrir. Des sentiments aussi nobles que l'amour, la passion et l'empathie allaient être expliqués en termes de signaux moléculaires et électriques. L'homme, après avoir appris qu'il habitait dans un recoin de l'univers et non en son centre et qu'il était issu du vagin d'une guenon et non de la cuisse de Jupiter², allait maintenant se rendre compte que son intelligence et que ses émotions n'étaient que le résultat de forces physiques et chimiques...

Quoi qu'il en soit et malgré toutes ces péripéties, les neurosciences se sont maintenant largement lancées dans l'ère de la biologie. Il ne fait plus guère de doute que le cerveau, comme n'importe quel autre organe, pourra être compris à la lumière de la démarche expérimentale. On n'hésite plus aujourd'hui à étudier à l'aide d'instruments de mesure, de systèmes d'imagerie et d'enregistreurs électroniques les tâches intellectuelles complexes et même les émotions. On commence à comprendre les substrats chimiques de l'amour, de la peur, du langage, de la mémoire... Aime-t-on moins pour autant ? Le sentiment amoureux a-t-il pour autant perdu de sa magie ? Certainement pas !

« Comprendre » le monde n'a jamais rien enlevé à sa beauté. Déchiffrer les mécanismes des émotions n'empêche pas de les vivre. Depuis que la superstition, la magie et le surnaturel ont laissé la place à la science, l'univers qui nous entoure, les phénomènes que nous observons et le fonctionnement de notre propre corps nous apparaissent encore bien plus extraordinaires et captivants.

Au fil des années, le « Purves » s'est imposé comme LA référence en neurosciences. Ce remarquable ouvrage se lance sans hésitation dans la description des découvertes les plus récentes sur la biologie des fonctions cérébrales complexes. En suivant constamment l'évolution des recherches dans le domaine, cet ouvrage fournira tant à l'étudiant qu'au chercheur ou qu'au praticien les dernières données disponibles concernant ces fascinants sujets. Dans la lignée des éditions précédentes, cette 6^e édition du « Purves » expose les résultats les plus

1. *L'erreur de Descartes*, Antonio R. Damasio, Éditions Odile Jacob, 1995.

2. *L'Heure de s'enivrer : l'univers a-t-il un sens ?*, Hubert Reeves, Éditions du Seuil, 1986.

récents et les plus marquants dans le domaine des neurosciences.

Bien entendu, on ne demande pas à celui qui ne sait pas faire une addition de comprendre la physique quantique. De la même manière, l'étude des fonctions cérébrales complexes nécessite une connaissance approfondie de la physiologie des cellules qui constituent le système nerveux. La première partie de l'ouvrage est consacrée à cette thématique. Là aussi, les données les plus récentes sur le sujet sont exposées. Par exemple, le rôle des astrocytes dans la transmission synaptique est expliqué en détail. Il y a quelques années seulement, les astrocytes étaient considérés comme de simples cellules de soutien du tissu nerveux. Au mieux leur reconnaissait-on un rôle dans la formation de la synapse. Les données récentes montrent que ces cellules spécialisées jouent un rôle majeur dans la transmission de l'information. Cette hypothèse, encore incomplètement démontrée, constitue une révolution dans le monde de la neurophysiologie cellulaire tant on a longtemps pensé que seuls les réseaux de neurones constituaient le substrat de l'intelligence.

Historiquement, les neurophysiologistes ont surtout étudié le fonctionnement des organes des sens et du contrôle moteur. Plus faciles d'accès que les fonctions cérébrales complexes, ces deux domaines ont longtemps constitué l'essentiel des recherches en neurosciences. Ces sujets font l'objet des deuxième et troisième parties. On trouve dans les organes des sens des mécanismes extraordinaires façonnés par des centaines de millions d'années d'évolution. Mais, au-delà de l'intérêt évident que peuvent susciter ces chapitres, ils donnent au lecteur les bases permettant de comprendre le fonctionnement des circuits neuraux et, de là, la biologie des fonctions supérieures. Contrairement aux circuits sous-tendant les fonctions complexes, ceux de la rétine ou des ganglions de la base, par exemple, sont relativement bien compris. Ils fournissent sans nul doute des indices sur la physiologie des aires corticales et leur étude permettra au lecteur d'acquérir les connaissances nécessaires à la lecture des futurs travaux qui permettront d'élucider le fonctionnement des circuits plus complexes, mais basés sur les mêmes règles, qui constituent le cortex.

La quatrième partie de l'ouvrage s'intéresse au développement du système nerveux ainsi qu'aux mécanismes de régénération et de réparation. Longtemps, la neuroembryologie macroscopique n'a eu qu'un intérêt académique et n'était indispensable que pour la compréhension de malformations monstrueuses et dramatiques, mais heureusement rarissimes. L'avènement de la neuroembryologie moléculaire a complètement bouleversé cet état d'esprit. L'importance prise dans nos sociétés par les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer est certainement à la base de cet intérêt renaissant pour la neuroembryologie. Beaucoup pensent aujourd'hui que la compréhension des mécanismes moléculaires qui induisent la formation des structures nerveuses embryonnaires, des premiers neurones et des premières synapses

permettra de développer de nouvelles stratégies afin de compenser la disparition pathologique des neurones et de leurs connexions. Ce domaine est dès lors en constante évolution et, depuis la publication de la 5^e édition de cet ouvrage, de nombreuses données se sont encore accumulées. Elles sont largement exposées dans l'actuelle édition.

Enfin, l'ouvrage se termine par une importante section consacrée à la physiologie des fonctions supérieures. Si l'on peut sans crainte affirmer que l'essentiel du fonctionnement du cœur, du foie ou des reins est compris, l'état des connaissances sur les fonctions supérieures assurées par le cerveau reste extrêmement limité. Il faut bien l'avouer : l'essentiel nous échappe. Bien entendu, de nombreuses découvertes ont été faites grâce à l'utilisation d'organismes modèles tels que la souris. Mais, pour aller plus loin et percer les plus grands mystères du cerveau, les chercheurs doivent maintenant étudier des sujets humains ou, éventuellement, leurs proches cousins que sont les grands singes. Or, cette recherche est largement limitée par les problèmes éthiques qu'elle soulève. Heureusement, on a récemment assisté à l'émergence de techniques non invasives d'analyse de l'activité corticale qui ont permis de mieux identifier les corrélats neuronaux des fonctions supérieures. Ainsi, des avancées décisives ont été réalisées ces dernières années. Encore plus que dans la 5^e édition, les progrès permis par ces méthodes d'investigation fonctionnelles du cerveau humain sont largement détaillés dans le présent ouvrage. Ainsi, de nouveaux chapitres consacrés à l'attention, aux états corticaux, aux processus de pensée, de planification et de décision ont été introduits. Pour autant, la conscience, les émotions, la mémoire ou le langage sont des phénomènes qui restent encore largement incompris. En particulier, le lien entre l'activité corticale et la perception subjective est totalement mystérieux. Comment l'activité électrique du cortex visuel par exemple génère-t-elle l'image mentale que nous construisons ? Aucune réponse satisfaisante n'est actuellement apportée à cette question. À vrai dire, même les approches expérimentales permettant d'étudier cette fascinante énigme sont à ce jour inexistantes. Le lecteur pourrait dès lors se sentir frustré à la lecture de ces chapitres. Qu'il soit néanmoins assuré que cet ouvrage lui fournira toutes les connaissances les plus récentes dans le domaine. Il va sans dire qu'il lui faudra sans cesse se maintenir à jour, dans ce domaine plus encore que dans tout autre, mais il est certain que le « Purves » lui donnera le bagage nécessaire à la compréhension des futures recherches qui seront publiées sur le sujet.

Cet ouvrage n'est pas seulement un livre de physiologie normale. Il laisse également une large part aux maladies du système nerveux. De multiples exemples pathologiques pertinents sont repris dans les encadrés « Applications cliniques ». Cela permettra évidemment au praticien de faire le lien entre la physiologie normale, la physiopathologie et son travail quotidien au chevet du malade. Mais l'ensemble de ces données relatives aux

maladies du système nerveux intéressera certainement un bien plus large public. En neurosciences, plus encore que dans d'autres disciplines, la compréhension des mécanismes physiopathologiques permet aussi de mieux comprendre la physiologie normale. Nombre de mécanismes normaux ont d'ailleurs initialement été compris suite à l'étude de leur dysfonctionnement. D'aucuns affirment que tout étudiant devrait étudier la symptomatologie des AVC afin de connaître précisément la fonction des différentes parties du cerveau. Cet aspect de l'ouvrage a donc clairement des vertus pédagogiques.

Enfin, le dernier chapitre de l'ouvrage est consacré à l'adaptation des fonctions cognitives au cours de l'évolution des espèces. Il démontre une fois de plus que, comme toutes les autres fonctions biologiques, les fonctions nerveuses se sont modifiées chez toutes les espèces afin de répondre de manière optimale aux exigences de leur environnement. Comme ailleurs, le moteur de cette évolution n'est autre que la sélection naturelle.

Par sa présentation didactique, par son contenu sans cesse remis à jour et par ses explications relatives à la pathologie, *Neurosciences* s'adresse à un large public. Il figurera donc en bonne place dans la bibliothèque de l'étudiant, du chercheur ou du praticien et constituera une source intarissable de connaissances. L'esprit critique ne naît pas de rien. Il trouve sa source dans l'étude sans cesse renouvelée des données de la science. En exposant les dernières avancées dans le domaine des neurosciences et en remettant en question les théories d'autrefois, cet ouvrage permettra donc au lecteur de se forger une pensée critique et de faire sienne la célèbre maxime de Voltaire : « Le doute est un état mental désagréable, mais la certitude est ridicule ».

Philippe GAILLY et Nicolas TAJEDDINE
traducteurs

DEUX PUISSANTS OUTILS pour vous aider à réussir vos cours de neurosciences

Compléments en ligne

Pour les étudiants :

- Des QCM pour réviser  ;
- Des résumés audio  ;
- Un chapitre complémentaire sur la neuroanatomie humaine ;
- Un glossaire complet ;
- Les références des sources citées dans les encadrés.

**Repère les ressources numériques dans ton livre sous
forme de QR codes accompagnés d'un lien mini.**

Comment télécharger ta ressource ?



Pour les enseignants :

- Un PowerPoint par chapitre, synthétisant la matière ;
- Une banque de questions d'examen ;
- Toutes les figures de l'ouvrage.

Pour y accéder, rendez-vous sur le site de l'éditeur à l'adresse suivante :

www.deboecksuperieur.com/site/348318

Sylvius

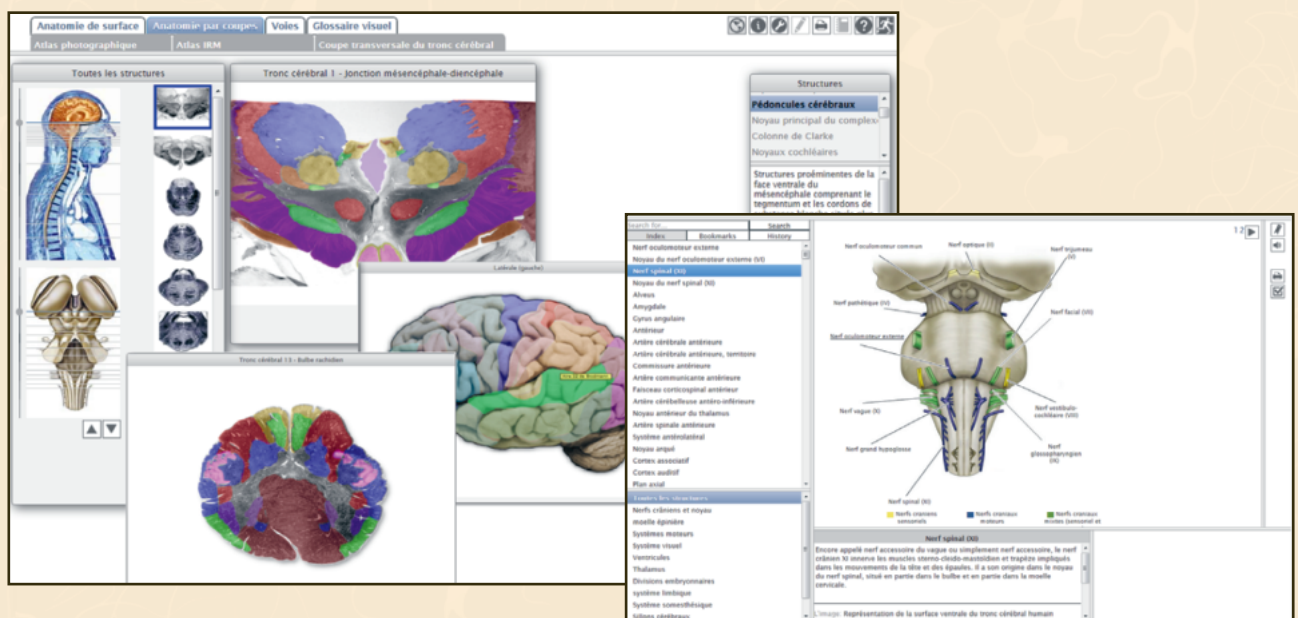
par S. Mark Williams, Leonard E. White et Andrew C. Mace

Un atlas interactif et glossaire visuel de neuroanatomie humaine

Cet exemplaire de la 7^e édition de Neurosciences comprend l'accès à Sylvius, un remarquable logiciel d'apprentissage permettant d'explorer et de comprendre la structure du système nerveux humain.

Sylvius comporte des images annotées de la surface du cerveau humain ainsi que des outils interactifs permettant de disséquer virtuellement le système nerveux central et de visualiser des coupes annotées d'un spécimen de cerveau ou des images d'IRM de sujets vivants.

Complétée et remaniée, cette nouvelle version de Sylvius est plus qu'un simple atlas ; elle donne accès à une base de données de plus de 500 termes de neuroanatomie, accompagnés d'une brève définition et illustrés de photos, d'images d'IRM et de figures extraites de la 5^e édition de *Neurosciences*.



Pour y accéder, rendez-vous sur le site de l'éditeur à l'adresse suivante :

www.deboecksuperieur.com/site/348318

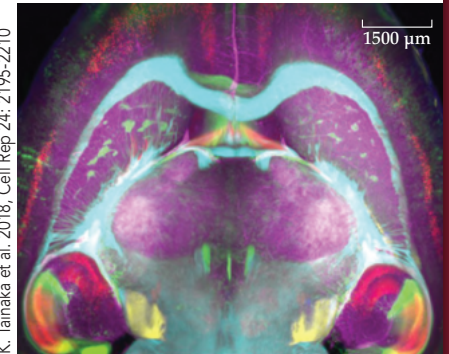
Contenu du *Sylvius*

- **Atlas d'anatomie de surface**: Photos, IRM, modèle du tronc cérébral.
- **Atlas d'anatomie par coupes**: Photos, IRM, tronc cérébral et moelle épinière.
- **Voies**: Vous permet de suivre le trajet de l'information dans divers faisceaux longs du système nerveux central.
- **Glossaire visuel**: Utilisé pour rechercher des structures neuroanatomiques, obtenir des informations concises sur leur emplacement et leur fonction et pour écouter la prononciation du terme anglais correspondant.
- **Identification et description** de plus de 500 structures neuroanatomiques.
- **Classement des structures et des termes anatomiques par catégories** (nerfs crâniens, lobes, aires corticales, etc.) offrant une exploration facile.

L'étude du système nerveux

Vue d'ensemble

Le principal défi auquel sont confrontés les étudiants en neurosciences est d'intégrer les connaissances dérivées des différents niveaux d'analyse dans un sens cohérent de l'organisation et du fonctionnement du cerveau. Un aspect essentiel de la compréhension de l'organisation et du fonctionnement du cerveau consiste à déterminer comment les principales cellules de tous les systèmes nerveux – les neurones et la glie – remplissent leurs fonctions. Les spécialisations cellulaires et moléculaires des neurones facilitent leur capacité à transmettre et à traiter l'information, et celles de la glie facilitent la stabilité et la fiabilité du traitement de l'information. La variation de ces caractéristiques assure la diversité cellulaire nécessaire au traitement d'un large éventail d'informations et à la production d'une série de comportements. Divers sous-ensembles de neurones et de cellules gliales forment des ensembles appelés circuits neuronaux qui traitent des types d'informations spécifiques et génèrent des réponses comportementales. Les circuits neuronaux qui analysent des catégories d'informations similaires sont regroupés en systèmes neuronaux. Les systèmes neuronaux remplissent trois fonctions générales : Les systèmes sensoriels rendent compte de l'état de l'organisme et de son environnement ; les systèmes moteurs organisent et génèrent des actions ; et les systèmes associatifs intègrent les informations. Les neurones, les circuits et les systèmes modifient leur activité électrique au fil du temps en réponse à des stimuli externes, afin de représenter ou de stocker des informations et d'orienter les réponses comportementales. En fin de compte, l'organisation et le fonctionnement du cerveau reflètent les mêmes informations génomiques que celles qui régissent la genèse et la différenciation de toutes les cellules, de tous les tissus et de tous les organes qui constituent un animal individuel, y compris les neurones et les cellules gliales du cerveau et du système nerveux périphérique. Parallèlement aux analyses cellulaires, moléculaires, physiologiques et génétiques du cerveau, les neuroscientifiques s'efforcent de comprendre les fonctions cérébrales « d'ordre supérieur », en particulier chez nous et chez nos semblables. Ces capacités complexes – la perception, l'attention, la mémoire, les émotions, le langage et la pensée – constituent la capacité de cognition au sens large. Les connaissances sur la cognition se sont développées grâce à l'utilisation d'approches peu invasives pour obtenir des images du cerveau humain chez des personnes vivantes, y compris lorsque ces personnes effectuent des tâches comportementales exigeantes. Il est clair que pour les neuroscientifiques et les étudiants en neurosciences, la capacité complexe la plus essentielle est le « multitâche », qui permet de réunir des informations diverses pour obtenir une vision unique du fonctionnement des cerveaux.



CONCEPTS CLÉS

- 1.1** Les neurones et la glie sont les principaux types de cellules de tous les systèmes nerveux
- 1.2** Les neurones sont interconnectés dans des ensembles appelés circuits neuronaux
- 1.3** Les circuits qui traitent des informations connexes constituent un système neuronal
- 1.4** Le génome contrôle l'organisation et le fonctionnement du cerveau
- 1.5** Les circuits et systèmes neuronaux peuvent être analysés dans le cerveau humain

CONCEPT
1.1Les neurones et la glie sont
les principaux types de cellules
de tous les systèmes nerveux

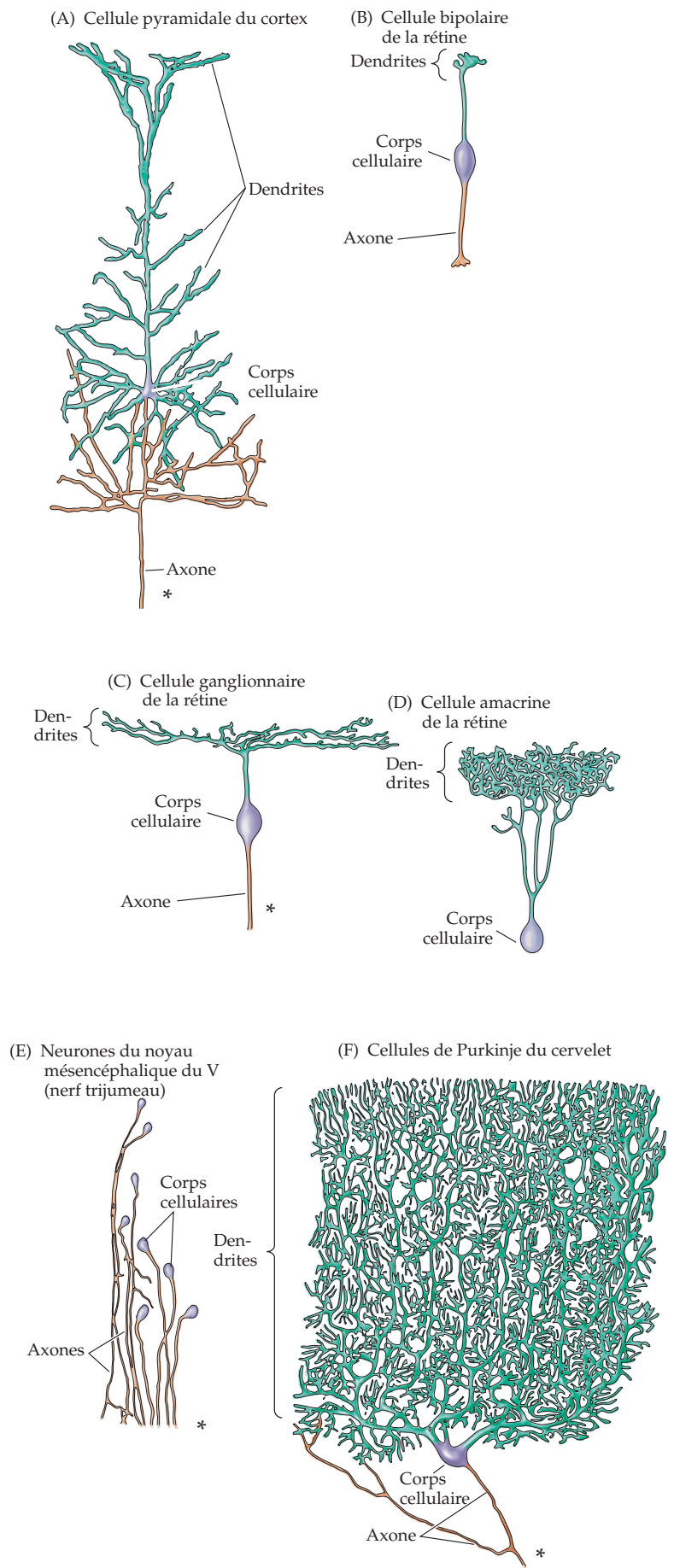
OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 1.1.1 Expliquer ce qu'est la théorie du neurone.
- 1.1.2 Identifier les principales caractéristiques qui distinguent les neurones de toutes les autres classes de cellules.
- 1.1.3 Identifier les dendrites et les axones en tant que domaines d'entrée et de sortie des neurones.
- 1.1.4 Discuter de la manière dont les cellules gliales interagissent avec les neurones pour maintenir l'intégrité du tissu neuronal et l'efficacité de la signalisation neuronale.
- 1.1.5 Discuter du rôle de la diversité neuronale et gliale dans le fonctionnement du cerveau.

Composants cellulaires du système nerveux

L'histoire des neurosciences modernes a commencé par la reconnaissance du fait que le cerveau, comme tout autre organe, est constitué de cellules individuelles. Au début du XIX^e siècle, la cellule a été reconnue comme l'unité fondamentale de tous les organismes vivants. Il a toutefois fallu attendre le milieu du XX^e siècle pour s'accorder sur le fait que le cerveau, comme tous les autres organes du corps des animaux, y compris l'humain, est également constitué de ces unités fondamentales et discrètes. Cette prise de conscience tardive s'explique principalement par le fait que la première génération de neuroscientifiques « modernes » du XIX^e siècle a eu du mal à mettre en évidence la nature unitaire des cellules nerveuses avec les microscopes et les techniques de coloration cellulaire disponibles à l'époque. Les formes complexes et les ramifications étendues des cellules nerveuses individuelles – toutes regroupées et donc difficiles à distinguer les unes des autres – masquaient leur ressemblance avec les cellules géométriquement plus simples d'autres tissus

FIGURE 1.1 Les cellules nerveuses sont remarquablement diversifiées dans les systèmes nerveux des vertébrés, y compris chez l'homme. Ces dessins sont des tracés de cellules nerveuses (neurones) réelles provenant du cerveau d'humains ou d'autres mammifères, qui ont été colorées par imprégnation de sels d'argent (la technique dite de Golgi, utilisée dans les études classiques de Golgi et Cajal, et par la suite pour visualiser les détails de la morphologie neuronale individuelle). La variété des arborisations dendritiques (en vert) s'étendant à partir du corps cellulaire (en violet) de différentes classes de neurones est frappante et constitue un aspect clé de la façon dont la diversité neuronale répond aux exigences fonctionnelles du traitement complexe de l'information dans le cerveau. Les neurones n'ont généralement qu'un seul axone (orange) qui est généralement moins ramifié que l'arborescence dendritique. Les astérisques indiquent que l'axone d'une catégorie particulière de neurones s'étend beaucoup plus loin que ce qui est représenté. Notons toutefois que certaines cellules, comme la cellule bipolaire rétinienne, ont des axones très courts, tandis que d'autres, comme la cellule amacrine rétinienne, n'ont pas d'axone du tout. Les dessins ne sont pas tous à la même échelle.



(Figure 1.1). Certains biologistes de l'époque ont même conclu que chaque cellule nerveuse apparente était reliée à ses voisines par des liens protoplasmiques, formant un réseau continu et directement interconnecté, ou réticulum (en latin, réseau «filet»), pour relayer l'information dans le cerveau, plutôt qu'un tissu composé de cellules individuelles comme tous les autres organes.

Le pathologiste italien Camillo Golgi a formulé et défendu cette «théorie réticulaire» de la communication entre les cellules nerveuses à la fin du XIX^e siècle, sur la base de son évaluation de coupes (tranches très fines) de tissu cérébral colorées avec des solutions d'argent (semblables à celles utilisées dans les procédés photographiques de l'époque) et observées avec les microscopes disponibles à l'époque. L'alternative, la **théorie du neurone**, a été défendue par le neuroanatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal (parfois appelé le «père des neurosciences modernes») et le physiologiste britannique Charles Sherrington. Sur la base de l'examen au microscope optique de coupes de tissus nerveux colorées avec des solutions d'argent selon la méthode pionnière de Golgi, Cajal a soutenu que les cellules nerveuses sont des entités distinctes, qu'elles sont «polarisées» pour recevoir et transmettre des informations, et qu'elles communiquent entre elles au

moyen de contacts spécialisés qui ne sont pas des sites de continuité entre les cellules. En effet, dans les dessins précis de Cajal sur les coupes (tranches très fines) de tissu cérébral qu'il voyait au microscope, il incluait des flèches montrant ce qu'il pensait être la direction du flux d'informations à travers ce qu'il imaginait à juste titre être des cellules nerveuses qui utilisaient des jonctions spécialisées pour signaler d'une cellule à l'autre, plutôt qu'une continuité cytoplasmique (Figure 1.2A). Sherrington, qui avait travaillé sur le transfert apparent de signaux électriques via les voies réflexes du système nerveux, a appelé ces sites spécialisés des **synapses** et a reconnu que l'activité électrique à leur niveau était différente de celle nécessaire pour conduire des impulsions électriques sur la distance couverte par un axone.

Les études histologiques de Cajal et d'un grand nombre de ses successeurs ont également abouti à un consensus selon lequel les cellules du système nerveux peuvent être divisées en deux grandes catégories : les cellules nerveuses, ou **neurones**, et les **cellules gliales** de soutien (également appelées névroglie, ou simplement **glia**) (Figure 1.2B). Cajal a reconnu que les cellules gliales et leurs processus faisaient partie intégrante des jonctions spécialisées dont il a déduit qu'elles étaient des sites de communication entre les neurones. Plus

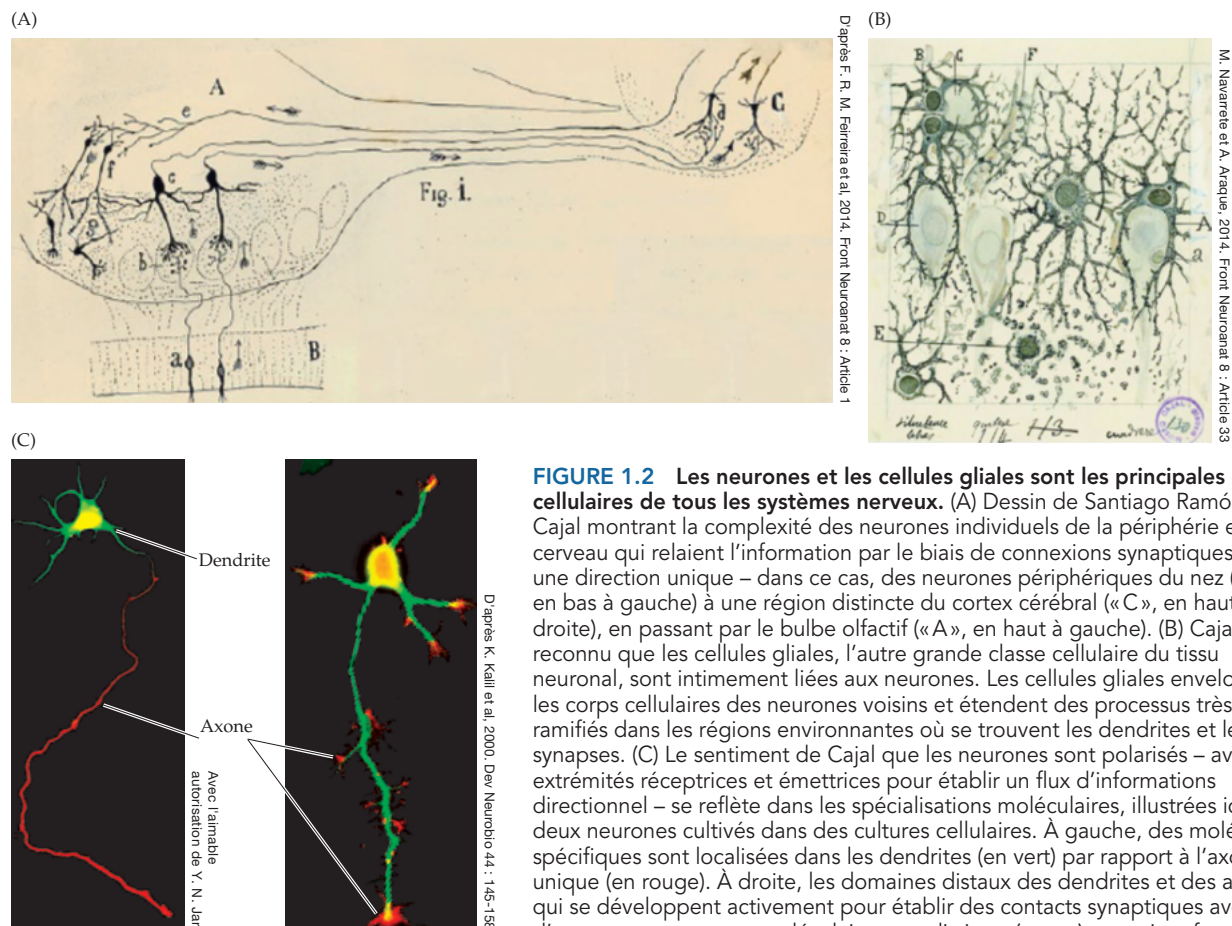


FIGURE 1.2 Les neurones et les cellules gliales sont les principales classes cellulaires de tous les systèmes nerveux. (A) Dessin de Santiago Ramón y Cajal montrant la complexité des neurones individuels de la périphérie et du cerveau qui relaient l'information par le biais de connexions synaptiques dans une direction unique – dans ce cas, des neurones périphériques du nez («B», en bas à gauche) à une région distincte du cortex cérébral («C», en haut à droite), en passant par le bulbe olfactif («A», en haut à gauche). (B) Cajal a reconnu que les cellules gliales, l'autre grande classe cellulaire du tissu neuronal, sont intimement liées aux neurones. Les cellules gliales enveloppent les corps cellulaires des neurones voisins et étendent des processus très ramifiés dans les régions environnantes où se trouvent les dendrites et les synapses. (C) Le sentiment de Cajal que les neurones sont polarisés – avec des extrémités réceptrices et émettrices pour établir un flux d'informations directionnel – se reflète dans les spécialisations moléculaires, illustrées ici dans deux neurones cultivés dans des cultures cellulaires. À gauche, des molécules spécifiques sont localisées dans les dendrites (en vert) par rapport à l'axone unique (en rouge). À droite, les domaines distaux des dendrites et des axones qui se développent activement pour établir des contacts synaptiques avec d'autres neurones sont moléculairement distincts (rouge), ce qui renforce la conclusion selon laquelle les dendrites et les axones établissent des contacts cellule-cellule sans continuité directe pour former un système nerveux composé de neurones distincts mais fonctionnellement interconnectés.

d'un siècle d'analyse expérimentale a montré que les neurones sont effectivement des cellules polarisées et que leurs processus se distinguent par des spécialisations cellulaires et moléculaires à des régions distinctes (Figure 1.2C). Ces caractéristiques cellulaires reflètent la capacité des neurones à émettre des signaux électriques, principalement avec d'autres neurones, localement ou sur de longues distances. Les cellules gliales, qui sont plus nombreuses que les neurones dans le cerveau de la plupart des espèces, ont parfois été considérées comme des « cellules de soutien ». Cette notion a depuis été remise en question et il est désormais clair que les contributions de plusieurs types de cellules gliales sont essentielles au fonctionnement et au développement du cerveau. Enfin, Cajal et ses successeurs ont reconnu que la variation des propriétés de base de ces deux classes de cellules – neurones et cellules gliales – expliquait toute la diversité cellulaire observée dans le système nerveux.

Au cours de la première moitié du vingtième siècle, la capacité de mesurer de petits signaux électriques dans les tissus d'animaux vivants s'est améliorée et il est devenu évident que le transfert de signaux électriques aux jonctions synaptiques entre les cellules nerveuses était un processus physiologique distinct impliquant une séquence de changements de courant et de voltage à travers les membranes des cellules **pré-synaptiques** et **post-synaptiques**. Ces observations ont apporté un soutien solide, mais encore indirect, à la théorie du neurone. En effet, la nature discrète des neurones individuels et leur communication par l'intermédiaire de jonctions spécialisées plutôt que par la continuité cytoplasmique ont été remises en question pendant la majeure partie de la première moitié du vingtième siècle. L'avènement de la microscopie électronique dans les années 1950 a finalement permis de lever les doutes qui subsistaient quant à l'identité distincte des neurones. Les images à fort grossissement et à haute résolution obtenues avec les microscopes électroniques (Figure 1.3) ont clairement établi que les cellules nerveuses sont des unités fonctionnellement indépendantes, même si elles sont intégrées dans une matrice dense de processus cellulaires supplémentaires. Les micrographies électroniques ont également établi que les jonctions que Cajal avait représentées dans ses dessins, et que Sherrington avait déduites de ses observations physiologiques comme étant des synapses, étaient en fait des sites spécialisés de communication entre deux cellules nerveuses distinctes, l'une présynaptique, l'autre postsynaptique. En guise de consolation tardive pour Golgi, des études au microscope électronique ont également démontré des continuités intercellulaires relativement rares entre certains neurones. Ces continuités, appelées **jonctions communicantes**, sont similaires à celles que l'on trouve entre les cellules des épithéliums tels que le poumon, le cœur et l'intestin. Outre les jonctions lacunaires neuronales (parfois appelées synapses électriques, reflétant le transfert direct de courant d'une cellule à l'autre), les cellules gliales de certaines régions du cerveau sont éga-

lement reliées entre elles par des jonctions communicantes. Dans le système nerveux, les cellules entre lesquelles se forme une jonction communicante restent des entités distinctes : leurs membranes ne sont pas fusionnées et seules les protéines de chaque membrane cellulaire interagissent pour permettre un contact direct entre les cellules. Néanmoins, les jonctions communicantes permettent la continuité cytoplasmique et le transfert de signaux électriques et chimiques entre les cellules du système nerveux.

Neurones

Bien que les neurones soient de formes et de tailles différentes, ils partagent tous plusieurs caractéristiques biologiques cellulaires de base. Les corps cellulaires neuronaux (voir Figure 1.3A,B) sont définis par le noyau de la cellule et par la fréquence élevée des mitochondries ainsi que des organites pour la synthèse des protéines (réticulum endoplasmique) et le trafic des protéines (appareils de Golgi). Les neurones sont en outre spécialisés dans la signalisation électrique à longue distance et la communication intercellulaire, ce qui reflète leur polarisation cellulaire et moléculaire (voir Figure 1.2C). Les principales caractéristiques qui distinguent les neurones de toutes les autres classes de cellules sont les ramifications locales, souvent étendues, des **dendrites** (voir Figure 1.3C) qui naissent du corps cellulaire neuronal, et la présence d'un **axone** unique (voir Figure 1.3D) qui peut s'étendre bien au-delà de l'emplacement du corps cellulaire. La variation de la ramification locale des dendrites est importante. Certains neurones sont totalement dépourvus de dendrites, tandis que d'autres ont des branches dendritiques qui rivalisent avec la complexité d'un arbre mature (voir Figure 1.1). En effet, le réseau ramifié de dendrites d'un neurone individuel est généralement appelé **arborescence** dendritique en raison de sa ressemblance avec les branches d'un arbre. La plupart des axones neuronaux s'étendent sans ramification vers leur cible, se ramifiant uniquement à l'intérieur de celle-ci. En outre, de nombreux axones qui s'étendent sur de longues distances sont myélinisés par une catégorie de cellules gliales appelées oligodendrocytes (Figure 1.3E) dans le **système nerveux central** (SNC, le cerveau et la moelle épinière), et les cellules de Schwann dans le **système nerveux périphérique** (SNP, le réseau de neurones et de voies axonales réparties dans tout le corps de l'animal). Enfin, les ramifications locales et les terminaisons présynaptiques de l'axone unique d'un neurone définissent le champ terminal de cet axone. Les terminaisons des axones sont des spécialisations sécrétoires qui établissent des domaines présynaptiques pour les synapses entre des voies interconnectées. Les terminaisons des axones sont des spécialisations sécrétoires qui établissent des domaines présynaptiques pour les synapses entre les neurones interconnectés (Figure 1.3F). De nombreuses **vésicules synaptiques** se trouvent dans le domaine présynaptique. Ces vésicules

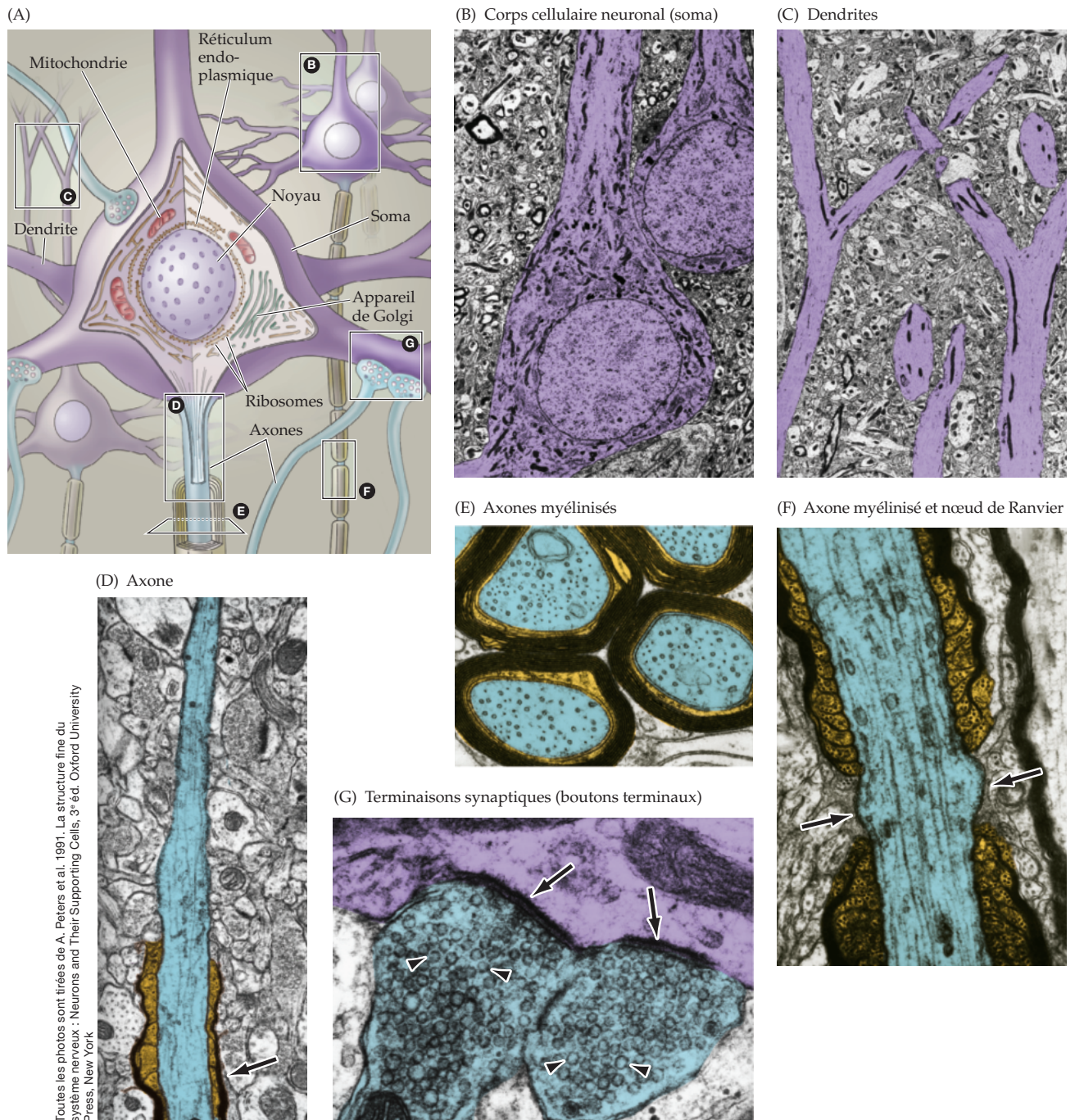


FIGURE 1.3 Les principales caractéristiques des neurones visualisées au microscope électronique. (A) Schéma de cellules nerveuses et de leurs divers constituants. Les lettres encadrées correspondent aux micrographies de la figure. (B) Corps cellulaires neuronaux (violet) contenant de volumineux noyaux arrondis. (C) Dendrite apicale (violet) de cellules corticales pyramidales. (D) Segment initial d'un axone (bleu) pénétrant dans une gaine de myéline (doré). (E) Coupe

transversale d'axones (bleu) entourés par les prolongements d'oligodendrocytes (doré). La myéline sous-jacente est noire. (F) Portion d'un axone myélinisé (bleu) montrant l'intervalle, appelé nœud de Ranvier (flèches), entre segments adjacents de myéline (doré). (G) Boutons terminaux (bleu) chargés de vésicules synaptiques (pointes de flèches) formant synapse (flèches) avec une dendrite (violet).

fusionnent avec les régions de la membrane présynaptique appelées zones actives et libèrent leur contenu, les **neurotransmetteurs**, pour agir sur la spécialisation postsynaptique. Les spécialisations postsynaptiques se trouvent le plus souvent dans les régions dendritiques adjacentes aux terminaisons présynaptiques dans le

SNC, ou dans plusieurs tissus cibles de l'organisme dans le SNP, notamment les muscles et les glandes. La spécialisation postsynaptique est caractérisée par une concentration de récepteurs de neurotransmetteurs qui détectent les neurotransmetteurs libérés par la cellule présynaptique.

La variation des arborisations dendritiques et les différences dans l'étendue des champs terminaisons axonales dans des classes de neurones spécifiques constituent la base biologique cellulaire pour connecter les neurones entre eux afin d'établir des circuits neuro-naux (voir la section suivante) dotés d'une certaine flexibilité dans le traitement de l'information. L'augmentation des arborisations dendritiques fournit un espace postsynaptique supplémentaire qui peut être innervé par une ou plusieurs entrées, augmentant ainsi la capacité de l'entrée à susciter une réponse postsynaptique robuste et fiable dans le neurone cible. Par ailleurs, les arborisations dendritiques élaborées peuvent également accueillir un grand nombre d'entrées différentes, ce qui permet une meilleure intégration des informations provenant de sources diverses. Le degré auquel une dendrite est innervée par une entrée unique ou par des entrées multiples est appelé **niveau de convergence** pour le neurone cible. Parallèlement, les axones peuvent établir des connexions avec un nombre variable de neurones cibles (les limites réelles sont inconnues). Cette caractéristique d'un neurone unique et de ses connexions axonales est appelée **divergence**. Les neurones dont les axones innervent une seule cellule cible sont peu divergents, tandis que ceux qui innervent plusieurs cellules cibles, dans la même région ou dans diverses régions du SNC ou du SNP, sont très divergents. Ainsi, les propriétés cellulaires fondamentales des neurones et leur degré de variation reflètent les spécialisations moléculaires et cellulaires des neurones et sous-tendent la flexibilité des neurones à se connecter les uns aux autres pour répondre à un large éventail de traitement de l'information.

Cellules gliales

Les cellules gliales – généralement réunies sous le vocable « glie » – sont très différentes des neurones (Figure 1.4). Il n'existe pas de chiffres absolus fiables concernant le nombre de cellules gliales par rapport aux neurones, mais il est probable que les cellules gliales soient plus nombreuses que les neurones dans le cerveau des mammifères, y compris celui de l'humain. La glie ne participe pas directement à la transmission synaptique. En revanche, elle interagit avec les domaines pré- et postsynaptiques des neurones pour définir les contacts synaptiques et avec leurs axones pour maintenir la capacité de signalisation. Comme les cellules nerveuses, de nombreuses cellules gliales ont des processus complexes qui s'étendent à partir de leur corps cellulaire, mais ces processus ne fonctionnent pas comme des dendrites ou des axones. Au contraire, les processus gliaux enveloppent les synapses, s'intercalent entre différentes classes de neurones, forment des « capsules » (une frontière continue) autour de sous-ensembles de neurones dans différentes régions du cerveau et entourent les axones et les dendrites, y compris par une gaine de myéline. Les cellules gliales sont également très réactives lors de lésions cérébrales. Enfin, les cellules ayant

des caractéristiques gliales semblent être les seules cellules souches conservées dans le cerveau mature et sont capables de donner naissance à de nouvelles cellules gliales et, dans quelques cas, à de nouveaux neurones. Ainsi, les cellules gliales remplissent de multiples fonctions essentielles pour maintenir l'intégrité du tissu neuronal et l'efficacité de la signalisation neuronale tout au long de la vie.

Le mot *glia* signifie « colle » en grec et reflète la pré-somption du XIX^e siècle selon laquelle ces cellules « maintiennent le système nerveux ensemble ». Le terme a survécu malgré l'absence de preuve que les cellules gliales relient à elles seules les cellules nerveuses entre elles. La validité de considérer les cellules gliales comme la colle du système nerveux a été encore diminuée par une caractérisation encore incomplète de la façon dont ces cellules influencent de multiples aspects de l'intégrité des tissus et du traitement de l'information dans le cerveau. Il est maintenant clair que les cellules gliales participent au maintien du milieu ionique des cellules nerveuses, à la modulation du taux de propagation du signal nerveux par la myélinisation, à la modulation de l'action synaptique par le contrôle de l'absorption et du métabolisme des neurotransmetteurs au niveau ou à proximité de la fente synaptique et à la fourniture d'un échafaudage pour plusieurs aspects du développement neuronal; elles aident également (ou dans certains cas empêchent) la récupération après une lésion neuronale; fournissent une interface entre le cerveau et le système immunitaire; facilitent le flux convectif du liquide interstitiel à travers le cerveau pendant le sommeil, un processus qui est censé assurer une élimination efficace des déchets métaboliques dans l'ensemble du cerveau.

Il existe trois types de cellules gliales différenciées dans le système nerveux mature: les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales. Les **astrocytes**, qui sont limités au SNC (c'est-à-dire au cerveau et à la moelle épinière), ont des processus locaux élaborés qui donnent à ces cellules un aspect étoilé (« astral ») (voir Figure 1.4A,F). Les astrocytes ou leurs processus peuvent être observés au niveau de nombreuses synapses du SNC. L'une des principales fonctions des astrocytes est de maintenir, de diverses manières, un environnement chimique approprié pour la signalisation neuronale, y compris la formation de la **barrière hémato-encéphalique**, qui empêche les cellules immunitaires circulantes, les molécules ou les agents pathogènes susceptibles d'interférer avec la fonction neuronale de pénétrer dans le cerveau (voir l'annexe). En outre, des observations récentes suggèrent que les astrocytes sécrètent des substances qui influencent la construction de nouvelles connexions synaptiques et qu'un sous-ensemble d'astrocytes dans le cerveau adulte sont apparemment des cellules souches (voir Figure 1.4D). Dans certaines régions du cerveau des mammifères, ces cellules, qui présentent les principales caractéristiques des astrocytes, conservent la capacité de générer des neurones dans le cerveau en développant

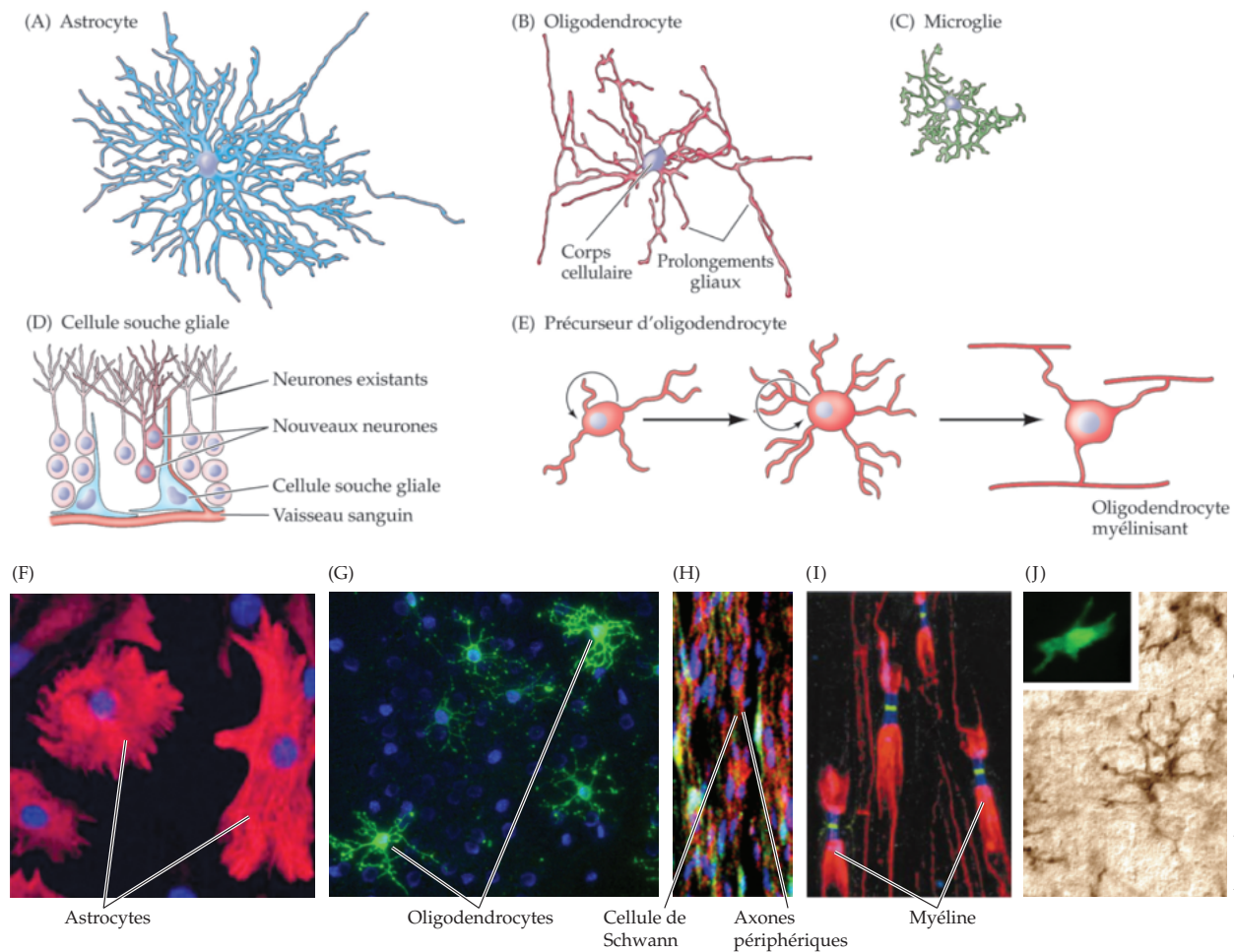


FIGURE 1.4 Types de cellules gliales. (A-C) Les tracés des cellules gliales différenciées du système nerveux mature visualisées à l'aide de la méthode de Golgi comprennent un astrocyte (A), un oligodendrocyte (B) et une cellule microgliale (C). Les trois tracés sont approximativement à la même échelle. (D) Les cellules souches gliales du système nerveux mature comprennent des cellules souches ayant les propriétés des astrocytes qui peuvent donner naissance à des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes. (E) Une autre classe de cellules souches gliales, le précurseur d'oligodendrocytes, a un potentiel plus restreint, donnant principalement naissance à des oligodendrocytes différenciés. (F) Les astrocytes (en rouge) en culture tissulaire sont marqués avec un anticorps contre une protéine spécifique des astrocytes. (G) Oligodendrocytes (verts) en culture de tissus marqués avec un anticorps contre une

protéine spécifique des oligodendrocytes. (H) Les cellules de Schwann (vertes) sont immédiatement adjacentes aux fascicules d'axones périphériques (rouges). (I) Les axones périphériques sont enveloppés de myéline (rouge) sauf au niveau des nœuds de Ranvier (voir figure 1.3F). Le marquage vert indique les canaux ioniques (voir chapitre 4) concentrés dans le nœud de Ranvier; le marquage bleu indique une région distincte dite paranodale. (J) Cellules microgliales de la moelle épinière marquées avec un anticorps spécifique de ce type cellulaire. Encadré : image à plus fort grossissement d'une seule cellule microgliale marquée avec un marqueur sélectif des macrophages. (A-C d'après E. G. Jones et M. W. Cowan, 1983. Le tissu nerveux. Dans *The Structural Basis of Neurobiology*, E. G. Jones [Ed.]. New York : Elsevier; D,E, après A. Nishiyama et al, 2009. *Nat Rev Neurosci* 10 : 9-22).

ment ou mature, ainsi que lorsqu'elles sont isolées et cultivées en cellules.

Les **oligodendrocytes**, qui sont également limités au SNC, forment une enveloppe laminée et riche en lipides appelée myéline autour de certains axones, mais pas de tous (voir Figure 1.4B,E,G,H). La myéline a des effets importants sur la vitesse de transmission des signaux électriques (voir chapitre 3). Dans le SNP, les cellules qui produisent la myéline sont appelées cellules de Schwann (voir Figure 1.4H). Dans le système nerveux mature, des sous-ensembles d'oligodendrocytes et de cellules de Schwann conservent des propriétés de cellules souches neurales et peuvent générer de nouveaux oligodendrocytes et de nouvelles cellules de Schwann

en réponse à une lésion ou à une maladie. Ces précurseurs d'oligodendrocytes ou de cellules de Schwann (voir Figure 1.4E), s'ils sont cultivés, peuvent également générer des neurones.

Les **cellules microgliales** (voir Figure 1.4C,J) dérivent principalement de cellules précurseurs hématopoïétiques; néanmoins, elles deviennent résidentes dans le cerveau au cours du développement précoce et s'intègrent dans le tissu neuronal. La microglie partage de nombreuses propriétés avec les macrophages présents dans d'autres tissus : Ce sont principalement des cellules charognardes qui éliminent les débris cellulaires des sites de lésions ou de renouvellement normal des constituants cellulaires. En outre, la microglie, comme

ses homologues macrophages, sécrète des molécules de signalisation – en particulier une large gamme de cytokines également produites par les cellules du système immunitaire – qui peuvent moduler l’inflammation locale et influencer la survie ou la mort d’autres cellules. En effet, certains neurobiologistes préfèrent classer la microglie comme un type de macrophage. À la suite d’une lésion cérébrale, le nombre de cellules microgliales présentes sur le site de la lésion augmente considérablement. Certaines de ces cellules prolifèrent à partir de la microglie résidant dans le cerveau, tandis que d’autres proviennent de macrophages qui migrent vers la zone lésée et pénètrent dans le cerveau par des ruptures locales du système vasculaire cérébral (la barrière hémato-encéphalique).

Visualisation des neurones dans le SNC et le SNP

Bien que les constituants cellulaires du système nerveux humain soient à bien des égards similaires à ceux d’autres organes, ils se distinguent par leur extraordinaire diversité ainsi que par des différences dans leur fréquence et leur distribution dans des régions distinctes du SNC et du SNP. Le système nerveux possède un plus grand nombre de types cellulaires distincts – qu’ils soient classés en fonction de leur morphologie

(forme et taille), de leur identité moléculaire ou de leur rôle physiologique – que n’importe quel autre organe. Pendant la majeure partie du XX^e siècle, les neuroscientifiques se sont appuyés sur les techniques développées par Cajal, Golgi et d’autres pionniers de l’histologie (l’analyse microscopique des cellules et des tissus) et de la pathologie (l’étude des bases cellulaires des maladies) pour décrire et catégoriser les types de cellules – en particulier les neurones – dans le système nerveux. Le marquage de cellules nerveuses individuelles et de leurs processus de manière éparse et aléatoire avec des sels d’argent selon la méthode originale développée par Golgi a permis d’analyser les dendrites et les axones de ces cellules, ainsi que les processus des cellules gliales (Figure 1.5A,B). Par la suite, des techniques ont été mises au point pour injecter des colorants fluorescents et d’autres molécules solubles dans des neurones centraux ou périphériques individuels, souvent après un enregistrement physiologique, afin de visualiser leurs caractéristiques dans le contexte d’informations sur leur fonction (Figure 1.5C,D). En complément à ces méthodes (qui fournissent un échantillon de sous-ensembles spécifiques de neurones), d’autres colorations révèlent la distribution de tous les corps cellulaires – mais pas les détails de leurs processus ou de leurs

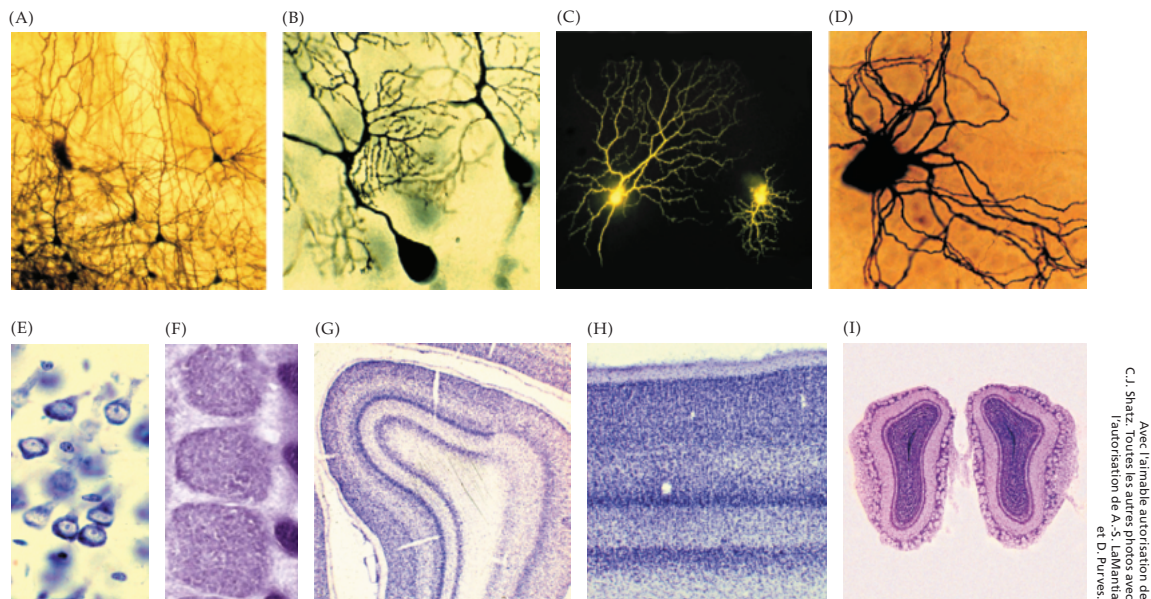


FIGURE 1.5 Visualisation des neurones dans le SNC et le SNP. (A) Neurons corticaux colorés par la méthode de Golgi (imprégnation de sels d’argent). (B) Cellules de Purkinje colorées par la méthode de Golgi dans le cervelet. Les cellules de Purkinje ont une dendrite apicale unique et très ramifiée (comme indiqué sur le schéma de la figure 1.1F). (C) L’injection intracellulaire de colorant fluorescent marque deux neurones rétiniens dont la taille et l’étendue des arborisations dendritiques varient considérablement. (D) L’injection intracellulaire d’une enzyme marque un neurone dans un ganglion du système nerveux autonome (contrôle involontaire des organes internes). (E) Le colorant crésyl violet colore l’ARN dans toutes les cellules d’un tissu, marquant le nucléole (mais pas le noyau) ainsi que le réticulum endoplasmique riche en ribosomes. Les dendrites et les axones ne sont pas marqués, ce qui explique les espaces

«vides» entre ces neurones. (F) Série de ganglions de la racine dorsale colorés par Nissl et intercalés entre les vertèbres. (G) Une coupe du cortex cérébral colorée au Nissl révèle des corps cellulaires laminaires disposés en couches de densités différentes. Les différentes densités laminaires définissent les limites entre les zones corticales avec des fonctions distinctes. (H) Grossissement plus important du cortex visuel primaire, vu sur le côté gauche du panneau G. Les différences de densité cellulaire définissent les couches du cortex visuel primaire et différencient cette région des autres aires corticales cérébrales. (I) La coloration de Nissl des bulbes olfactifs révèle une distribution spécifique des corps cellulaires, en particulier des cellules disposées en anneaux sur la surface externe de chaque bulbe. Ces structures, y compris le tissu peu cellulaire contenu dans chaque anneau, sont appelées glomérules.

Avec l’aimable autorisation de C.J. Shatz. Toutes les autres photos avec l’autorisation de A.-S. Lallamant et D. Purves.

connexions – dans le tissu neuronal. La méthode Nissl, largement utilisée, en est un exemple ; cette technique colore le nucléole et d'autres organites (par exemple, les ribosomes) où se trouve l'ADN ou l'ARN, de sorte qu'une grande partie du cytoplasme d'un neurone et même les grandes dendrites proximales peuvent être visualisées (Figure 1.5E). Ces taches démontrent que la taille, la densité et la distribution de la population totale des cellules nerveuses ne sont pas uniformes au sein du SNP ou du SNC. En périphérie, des accumulations de neurones dans les ganglions de la racine dorsale peuvent être observées à proximité des vertèbres (Figure 1.5F). Dans plusieurs régions du cerveau, comme le cortex cérébral, les neurones sont disposés en couches (Figure 1.5G,H), chacune d'entre elles étant définie par des différences de densité cellulaire. Des structures telles que les bulbes olfactifs présentent des arrangements encore plus complexes de corps cellulaires (Figure 1.5I). Ces différences de distribution, de fréquence et de densité des neurones d'une région cérébrale à l'autre sont appelées **cytoarchitecture** de cette région.

CONCEPT 1.2

Les neurones sont interconnectés dans des ensembles appelés circuits neuronaux

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 1.2.1 Décrire les principales caractéristiques des circuits neuronaux.
- 1.2.2 Identifier les trois types fonctionnels de neurones qui constituent tous les circuits neuronaux.
- 1.2.3 Définir les rôles des neurones excitateurs, inhibiteurs et modulateurs dans les circuits neuronaux.
- 1.2.4 Décrire les approches utilisées pour définir les connexions et les fonctions des circuits neuronaux.

Circuits neuronaux

Les neurones ne fonctionnent jamais de manière isolée ; ils sont organisés en ensembles appelés circuits neuronaux qui traitent des types d'informations spécifiques. Les connexions synaptiques qui sous-tendent les circuits neuronaux sont généralement établies dans un enchevêtrement dense de dendrites, de terminaisons axonales et de processus de cellules gliales qui, ensemble, constituent ce que l'on appelle le **neuropile** (du grec pilos, « feutré ») (voir Figure 1.3G). Le neuropile constitue les régions entre les corps des cellules nerveuses où se produit la majeure partie de la connectivité synaptique.

Bien que l'agencement des circuits neuronaux varie considérablement selon la fonction du circuit, certains traits sont caractéristiques de tous ces ensembles. La direction du flux d'informations dans un circuit donné (voir Figure 1.2A) est primordiale, car elle est évidemment essentielle à la compréhension de son objectif. Les cellules nerveuses qui transportent l'information de la périphérie vers le cerveau ou la moelle épinière (ou plus profondément au centre de la moelle épinière et du cerveau) sont appelées **neurones afférents** ; les cellules

nerveuses qui transportent l'information loin du cerveau ou de la moelle épinière (ou loin du circuit en question) sont des **neurones efférents**. Les neurones afférents et efférents sont souvent appelés **neurones de projection**, car leurs axones se projettent (s'étendent) sur une distance significative au-delà de leur corps cellulaire et se connectent à des cibles distales. Les **interneurones** (également appelés **neurones du circuit local**) ne participent qu'aux aspects locaux de la fonction du circuit, en raison de leurs axones relativement courts et des cibles restreintes avec lesquelles ils se connectent. Ces trois classes fonctionnelles – neurones efférents, neurones efférents et interneurones – sont les constituants de base de tous les circuits neuronaux.

L'autre dimension de l'identité cellulaire dans les circuits neuronaux est le type de signal que les neurones afférents, les neurones efférents et les interneurones transmettent aux neurones avec lesquels ils se connectent. Les signaux dans les circuits neuronaux peuvent être excitateurs, inhibiteurs ou modulateurs, en fonction du neurotransmetteur chimique libéré dans les terminaisons présynaptiques et de l'identité et des caractéristiques fonctionnelles des récepteurs de neurotransmetteurs dans le domaine postsynaptique. Lorsque des neurotransmetteurs activent des récepteurs excitateurs, ils génèrent des signaux qui renforcent l'activité électrique dans le neurone cible et augmentent la probabilité que ce dernier relaie des signaux à d'autres neurones du circuit. Lorsqu'il s'agit de neurotransmetteurs inhibiteurs, ils diminuent l'activité électrique du neurone cible bien en dessous du seuil nécessaire pour qu'il transmette des signaux électriques à d'autres neurones du circuit. Les neurotransmetteurs modulateurs n'augmentent pas l'activité du neurone cible jusqu'à un niveau où il peut transmettre des signaux, ni ne diminuent l'activité en dessous d'un seuil où la transmission de signaux est possible. Ils modifient plutôt les seuils dans les neurones cibles, modulant ainsi l'efficacité des signaux excitateurs ou inhibiteurs.

Définir l'organisation et la fonction des circuits neuronaux

Les circuits neuronaux présentent deux caractéristiques essentielles : des connexions entre un groupe identifié de neurones et la capacité de traiter un type distinct d'informations. En outre, les circuits neuronaux sont définis par l'information qui entre dans le circuit, l'entrée, et celle qui en ressort, la sortie. Ainsi, pour définir un circuit neuronal, il faut démontrer les connexions d'un groupe de neurones et montrer que ces connexions aboutissent au traitement de signaux qui convertissent les entrées du circuit en une nouvelle sortie.

Un exemple simple de circuit neuronal est celui qui assure le **réflexe myotatique**, communément appelé réflexe du genou (Figure 1.6). Les neurones afférents, qui transmettent l'information au circuit qui déclenche le mouvement réflexe, sont des neurones sensoriels dont les corps cellulaires se trouvent dans les **ganglions**

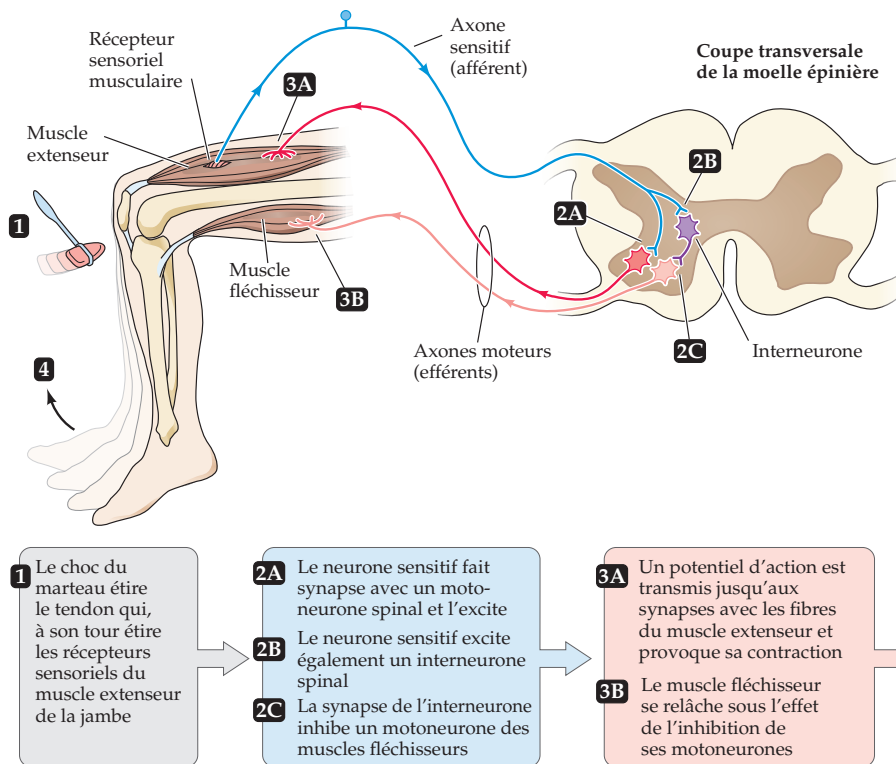


FIGURE 1.6 Un circuit réflexe simple: le réflexe rotulien (réflexe d'étirement ou myotatique) illustre plusieurs points importants de l'organisation fonctionnelle des circuits nerveux. La stimulation d'organes sensoriels périphériques (un récepteur sensible à l'étirement du muscle, dans le cas présent) déclenche des potentiels d'action transmis vers les centres par les axones *afférents* des neurones sensitifs. Ce message stimule les motoneurones de la moelle par l'intermédiaire de contacts synaptiques. Les potentiels d'action émis par les motoneurones gagnent la périphérie par les axones *efférents* et produisent une contraction musculaire ainsi qu'une réponse comportementale observable. L'une des fonctions du réflexe rotulien est de contribuer au maintien de la station debout en dépit de perturbations imprévues.

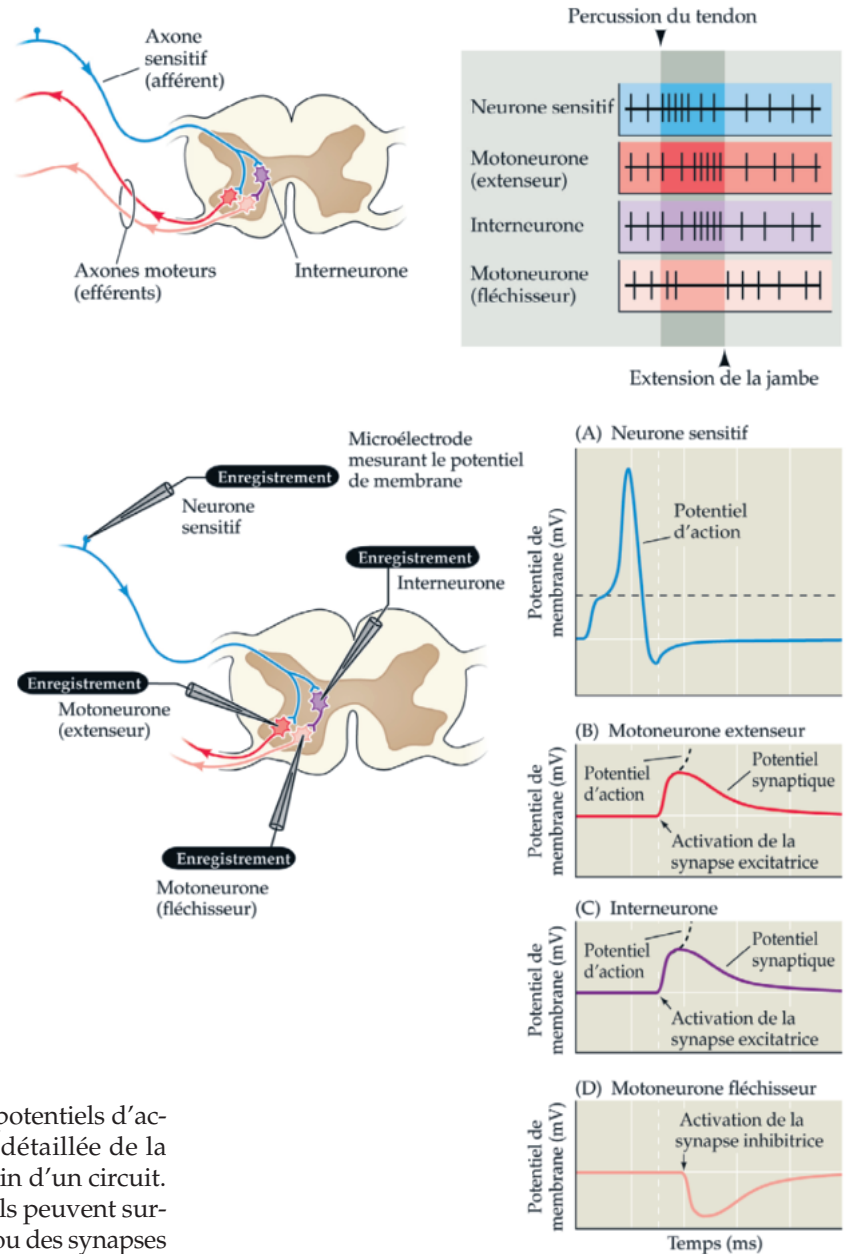
de la racine dorsale et envoient des axones périphériques qui se terminent par des terminaisons sensorielles dans les muscles squelettiques. (Les ganglions qui remplissent cette même fonction pour une grande partie de la tête et du cou sont appelés **ganglions des nerfs crâniens**; voir l'annexe). Les axones centraux de ces neurones sensoriels pénètrent dans la moelle épinière, où ils se terminent sur divers neurones centraux chargés de contrôler le tonus musculaire. Les neurones sensoriels périphériques sont des exceptions à la règle générale des neurones polarisés ayant plusieurs dendrites pour les entrées et un axone pour les sorties – ils ont deux axones qui ont deux cibles distinctes. Les cibles ultimes de ces afférences et des informations d'entrée qu'elles transportent sont les **motoneurones** qui relaient l'activité de sortie du circuit et contrôlent les muscles à l'origine de la secousse du genou. Il existe différents types de motoneurones efférents dans le circuit : Un type de motoneurone se projette vers les muscles fléchisseurs du membre, et l'autre vers les muscles extenseurs. Ce circuit réflexe produit donc des résultats divergents.

Cette production divergente a des implications fonctionnelles pour le circuit du réflexe myotatique : Les fléchisseurs et les extenseurs ne peuvent pas être activés ensemble ; au contraire, l'un doit être contracté tandis que l'autre se détend. Ainsi, la sortie divergente peut délivrer des signaux différents à chacune de ces cibles musculaires afin de coordonner leurs réponses opposées. Cette exigence fonctionnelle justifie la présence d'un troisième type d'élément dans le circuit : les interneurones de la moelle épinière. Les interneurones reçoivent des contacts synaptiques des neurones affé-

rents sensoriels et font des synapses sur les motoneurones efférents qui se projettent sur les muscles fléchisseurs ; ils sont donc capables de moduler la liaison entrée-sortie. Les interneurones « convertissent » l'entrée excitatrice de l'afférence sensorielle en un signal inhibiteur. Les connexions synaptiques excitatrices entre les afférences sensorielles et les motoneurones efférents des extenseurs provoquent la contraction des muscles extenseurs. Dans le même temps, les interneurones activés par les mêmes afférences sont inhibiteurs et leur activation diminue l'activité électrique des motoneurones efférents des fléchisseurs et provoque le relâchement des muscles fléchisseurs (Figure 1.7). Il en résulte une activation (contraction) et une inactivation (relâchement) complémentaires des muscles synergiques et antagonistes qui contrôlent la position de la jambe.

Une perspective distincte et dynamique sur les connexions et la fonction du circuit myotatique ou de tout autre circuit neuronal peut être obtenue par **enregistrement électrophysiologique**, qui mesure l'activité électrique d'un neurone. Il existe deux approches de cette méthode : l'**enregistrement extracellulaire**, qui consiste à placer une électrode à proximité de la cellule nerveuse concernée pour détecter son activité, et l'**enregistrement intracellulaire**, qui consiste à placer l'électrode à l'intérieur de la cellule concernée. L'enregistrement extracellulaire est particulièrement utile pour détecter les schémas temporels de l'activité du potentiel d'action et pour relier ces schémas à la stimulation par d'autres entrées ou en réponse à des événements comportementaux spécifiques. L'enregistrement intracellulaire permet de détecter les changements plus petits et graduels du

FIGURE 1.7 L'enregistrement physiologique montre le schéma et la chronologie des signaux électriques qui sont relayés par le circuit neuronal du réflexe myotatique. (A) Dans cet enregistrement, les potentiels d'action sont indiqués par des lignes verticales individuelles. Suite à la stimulation stimulus, le neurone sensoriel décharge à une fréquence plus élevée (c.-à-d., plus de potentiels d'action par unité de temps). Ceci induit une augmentation de la fréquence des potentiels d'action dans les neurones moteurs extenseurs et dans les interneurons. Les synapses inhibitrices réalisées par ces interneurons sur les motoneurons fléchisseurs provoquent une diminution de la fréquence des potentiels d'action dans ces cellules. (B) Les enregistrements intracellulaires des réponses de divers éléments du circuit du réflexe myotatique (gauche) montrent les relations temporelles entre les signaux électriques dans le circuit (panneaux à droite) : (i) potentiel d'action mesuré dans un neurone sensoriel ; (ii) potentiel postsynaptique enregistré dans un motoneurone extenseur ; (iii) potentiel postsynaptique enregistré dans un interneurone ; (iv) potentiel postsynaptique enregistré dans un motoneurone fléchisseur. Ces enregistrements intracellulaires permettent de comprendre les mécanismes cellulaires qui coordonnent la séquence et le moment de la génération du potentiel d'action dans un circuit, ainsi que les récepteurs sensoriels et les potentiels synaptiques qui déclenchent ces signaux conduits.



potentiel électrique qui déclenchent les potentiels d'action, et permet donc une analyse plus détaillée de la communication entre les neurones au sein d'un circuit. Ces potentiels de déclenchement graduels peuvent survenir au niveau des récepteurs sensoriels ou des synapses et sont appelés respectivement **potentiels de récepteur** ou **potentiels synaptiques**.

Pour le circuit myotatique, l'activité électrique peut être mesurée à la fois de façon extracellulaire et intracellulaire, définissant ainsi les relations fonctionnelles entre les neurones du circuit. Grâce à des électrodes placées à proximité – mais toujours à l'extérieur – des cellules individuelles, le profil d'activité du potentiel d'action peut être enregistré au niveau extracellulaire pour chaque élément du circuit (afférences, efférences et interneurons) avant, pendant et après un stimulus (voir Figure 1.7A). En comparant le début, la durée et la fréquence de l'activité du potentiel d'action dans chaque cellule, on obtient une image fonctionnelle du circuit. Grâce à l'enregistrement intracellulaire, il est possible d'observer directement les changements de potentiel membranaire sous-jacents aux connexions synaptiques de chaque élément du circuit du réflexe myotatique (ou de tout autre circuit), ainsi que les rela-

tions temporelles de leur apparition et de leur disparition (voir Figure 1.7B).

Visualisation et analyse des circuits neuronaux

L'organisation et la fonction du circuit neuronal du réflexe myotatique ont d'abord été déduites du comportement (la secousse du genou en réponse à un coup de marteau), puis à l'aide d'analyses électrophysiologiques et histologiques de base (voir Figure 1.5). Aujourd'hui, plusieurs approches supplémentaires sont disponibles pour mieux définir les connexions et les fonctions des circuits neuronaux. Les neurones qui constituent un circuit sont définis non seulement par leur proximité, mais aussi par des connexions synaptiques démontrables. Cajal et d'autres neuroscientifiques pionniers ont déduit les connexions en se basant

sur la proximité des terminaisons présynaptiques individuelles (appelées boutons) d'un neurone afférent par rapport à une cellule cible dont l'activité électrique était supposée répondre aux signaux émis par ce neurone afférent. Ces déductions sont restées la norme pour la visualisation des circuits neuronaux pendant une grande partie du siècle dernier. L'amélioration des méthodes de marquage des neurones individuels, notamment l'injection de colorants pour marquer les neurones afférents tout en enregistrant leur activité électrique et celle de leurs cibles, a permis d'évaluer les neurones individuels et leurs connexions. La reconnaissance du fait que les neurones, comme les autres cellules, peuvent non seulement sécréter mais aussi internaliser des protéines et d'autres molécules a conduit au développement d'une variété d'approches de traçage transsynaptique qui permettent d'identifier un neurone présynaptique et son partenaire postsynaptique. L'exemple le plus récent de ce type de marquage transsynaptique pour définir les neurones interconnectés dans un circuit neuronal tire parti de virus génétiquement modifiés (voir le concept 1.4) pour marquer des neurones afférents présynaptiques spécifiques et leurs cibles postsynaptiques par le biais d'un transfert viral de haute fidélité (pas de fuite généralisée du virus dans les espaces extracellulaires) du ou des neurones afférents vers les neurones cibles au sein d'un circuit neuronal particulier (Figure 1.8A).

Les progrès réalisés parallèlement dans le domaine de l'analyse physiologique permettent de mesurer l'activité de populations entières de neurones qui définissent les circuits neuronaux. Une approche, connue sous le nom d'**imagerie calcique**, enregistre les changements transitoires de la concentration intracellulaire d'ions calcium (voir chapitre 7) qui sont associés au déclenchement d'un potentiel d'action dans des réseaux de neurones individuels (Figure 1.8B-D). Étant donné que les canaux calciques établissent des courants qui entraînent des variations de potentiel dans les neurones et que le calcium est un second messager important, l'imagerie calcique permet de visualiser l'activité neuronale dans un grand nombre de cellules individuelles en détectant les transitoires calciques dans le cytoplasme de plusieurs cellules avec une résolution temporelle relativement élevée. Une approche connexe utilise des colorants fluorescents sensibles au voltage qui s'insèrent dans la membrane des cellules neuronales et rendent compte du potentiel transmembranaire, ce qui permet d'imager les conséquences des potentiels d'action et d'autres signaux électriques dans de nombreux neurones à la fois. Les indicateurs de calcium ou les colorants sensibles au voltage peuvent être introduits directement dans les neurones de tranches vivantes de cerveau ou de moëlle ou dans les neurones en culture primaire en fonction de leurs propriétés osmotiques en solution. En outre, des vecteurs viraux peuvent être utilisés pour transfecter localement des sous-populations de cellules par injection limitée dans le cerveau intact d'un animal vivant. Après une période suffisante pour

permettre l'expression du capteur génétiquement codé introduit dans la cellule par le virus, les cellules marquées peuvent être visualisées et leur activité mesurée dans le cerveau de l'animal intact ou dans des tranches de cerveau vivant. Enfin, des gènes codant pour des protéines sensibles au calcium ou au voltage peuvent être introduits dans des animaux transgéniques pour un contrôle plus précis et non invasif de l'endroit et du moment où les protéines sont disponibles pour mesurer l'activité dans l'animal vivant (voir le concept 1.4).

Le moyen le plus spécifique et sans doute le plus efficace de manipuler la fonction des connexions neuronales qui définissent les circuits consiste toutefois à utiliser des outils génétiques moléculaires qui contrôlent l'activité d'entrées spécifiques, une approche appelée **optogénétique**. Les méthodes optogénétiques sont apparues à la suite de l'identification et du clonage de canaux ioniques bactériens appelés opsines, semblables aux opsines de la rétine des animaux. Les opsines bactériennes utilisent le même chromophore que les opsines rétinienne pour transformer l'énergie lumineuse en un signal chimique qui active les protéines du canal. Comme les opsines modulent les courants membranaires lorsqu'elles absorbent des photons, la lumière peut être utilisée pour contrôler l'activité des cellules nerveuses lorsque les chromophores bactériens sont incorporés dans la membrane de n'importe quel neurone. Trois opsines bactériennes ont été utilisées pour modifier l'excitabilité neuronale : la **bactériorhodopsine**, l'**halorhodopsine** et la **channelrhodopsine** (Figure 1.9A). La bactériorhodopsine et l'halorhodopsine ont toutes deux un effet hyperpolarisant net sur les cellules : La bactériorhodopsine conduit les ions H^+ de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur, et l'halorhodopsine conduit les ions Cl^- de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. En revanche, la channelrhodopsine conduit les cations (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+) ainsi que les anions (Cl^-), ce qui permet une modulation dépolarisante ou hyperpolarisante, en fonction de la variante de channelrhodopsine et des longueurs d'onde de la lumière utilisée.

Les gènes des opsines peuvent être introduits dans les neurones soit dans des tranches de cerveau vivant, soit dans des animaux intacts. Dans les tranches de cerveau, diverses méthodes de transduction virale, similaires à celles discutées précédemment, sont utilisées. Chez les animaux entiers, on utilise des méthodes transgéniques (voir le concept 1.4). Une fois que les opsines sont exprimées dans des neurones vivants, ceux-ci peuvent être éclairés par des longueurs d'ondes lumineuses spécifiques et l'activité neuronale peut être manipulée avec un haut degré de résolution spatiale et temporelle, grâce à l'éclairage microscopique d'une ou de plusieurs cellules nerveuses ou terminaisons axonales marquées par des opsines. Chez les animaux éveillés et capables de se bouger, cette approche peut être utilisée pendant l'exécution de tâches spécifiques afin d'évaluer le rôle des neurones modifiés par optogénétique dans les circuits neuronaux qui médient l'exécution de la tâche (Figure 1.9B). Lorsque les méthodes

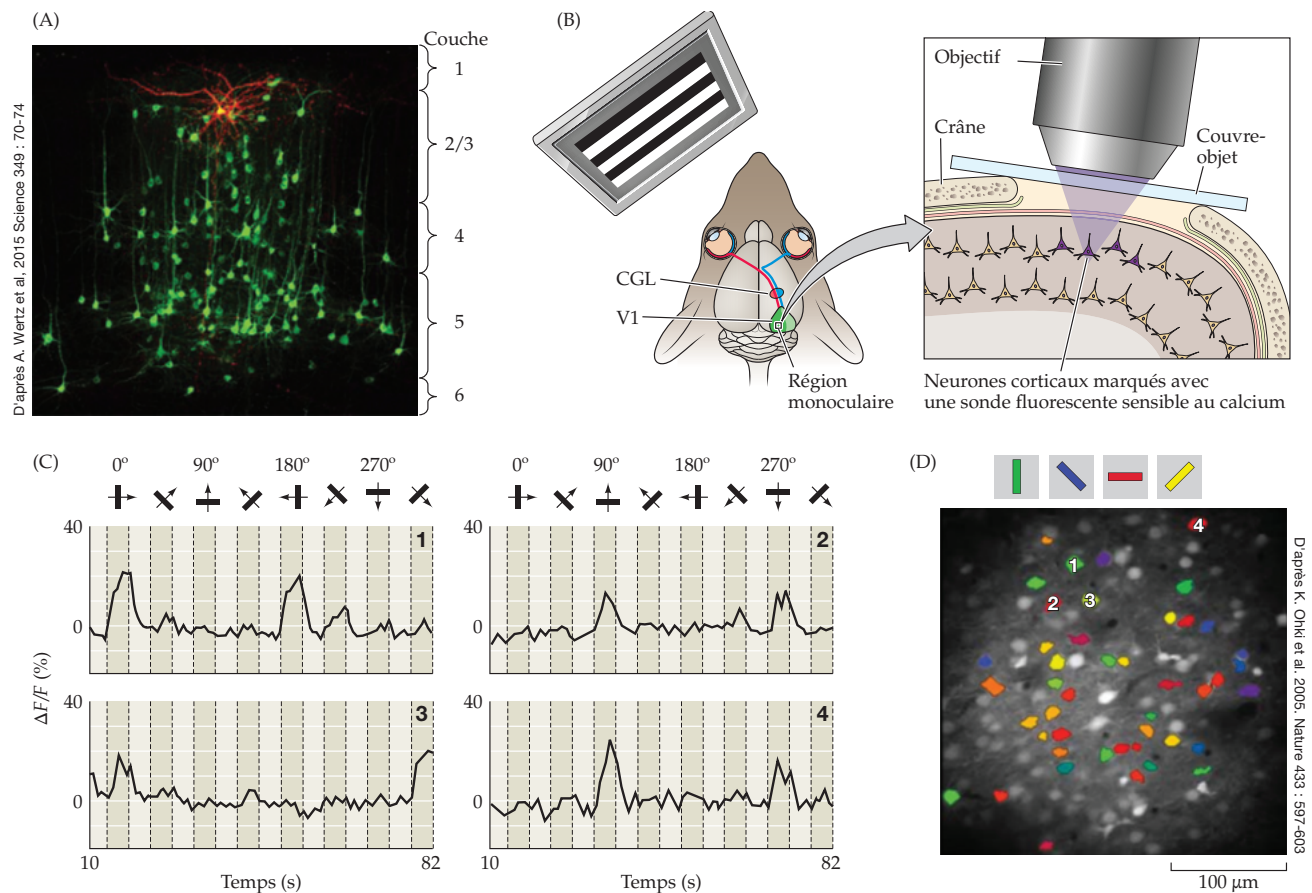


FIGURE 1.8 Visualisation et suivi de l'activité des neurones individuels dans les circuits neuronaux. (A) L'ensemble apparent des neurones (verts) synaptiquement interconnectés avec un seul neurone (rouge) dans un circuit du cortex cérébral, visualisé à l'aide d'un virus qui peut être introduit dans une seule cellule (le neurone rouge) et transféré à toutes ses cibles postsynaptiques via la libération du virus au niveau du terminal présynaptique et sa recapture par le domaine postsynaptique. Le virus active alors un rapporteur vert dans tous les neurones cibles. Dans cet exemple, un seul neurone de projection cortical (rouge) dans la partie supérieure de la couche 2 du cortex cérébral à 6 couches est synaptiquement connecté à de multiples neurones de projection présumés ainsi qu'à des interneurones (verts) dans toutes les couches adjacentes, à l'exception de la couche 1 qui ne contient que très peu de neurones. (B-D) Imagerie des neurones corticaux répondant à des stimuli visuels à l'aide de colorants sensibles au calcium. (B) L'imagerie Ca^{2+} a été réalisée chez une souris vivante à laquelle on a présenté des stimuli visuels dans différentes orientations (une série de bandes à fort contraste orientées horizontalement est représentée ici). Une petite « fenêtré » d'os a été enlevée au-dessus du cortex visuel pour l'application des colorants et l'imagerie ultérieure; les changements d'intensité

de fluorescence ont été détectés à l'aide d'un microscope avec l'objectif au-dessus de la surface corticale exposée. (NGL = noyau géniculé latéral; V1 = cortex visuel primaire.) (C) Le changement d'intensité de fluorescence ($\Delta F/F$ [%]) de quatre cellules imagées de cette façon pendant que la souris regardait des bandes dans les orientations indiquées en haut des graphiques, se déplaçant dans les directions indiquées par les flèches (les numéros 1-4 sur les graphiques identifient les cellules, qui peuvent être localisées dans le panneau D). Chaque graphique séparé montre la réponse dans le temps d'une cellule corticale. Dans chaque graphique, les pics du signal de fluorescence indiquent des réponses robustes lorsque l'orientation préférée du stimulus de la cellule a été présentée; peu de réponses ont été provoquées par des stimuli non préférés. (D) Distribution des cellules ayant des réponses préférentielles à des bandes orientées à différents angles (les couleurs indiquent l'orientation préférentielle). Les cellules activées préférant des orientations différentes étaient intercalées, chaque orientation étant représentée par plusieurs cellules dans des positions différentes au sein de cette petite zone corticale. (B d'après M. Mank, et al., 2008. *Nat Meth* 5: 805-811; C d'après K. Ohki et al. 2005. *Nature* 433: 597-603).

optogénétiques sont appliquées à des tranches de cerveau, l'activité synaptique dans les terminaisons axonales et les dendrites peut être modifiée localement en éclairant uniquement les régions de la cellule nerveuse exprimant l'opsine; le changement qui en résulte dans l'activité du circuit local peut alors être enregistré par électrophysiologie ou par technique optique (Figure 1.9C,D). Ainsi, les approches optogénétiques peuvent modifier l'activité neuronale à différentes

échelles – des neurones uniques aux circuits neuronaux locaux et même aux réseaux neuronaux plus largement distribués qui influencent des comportements spécifiques. La possibilité de modifier des connexions synaptiques spécifiques à l'aide de méthodes optogénétiques permet donc de cartographier fonctionnellement les connexions des circuits et d'évaluer l'influence spécifique de ces connexions sur le comportement.

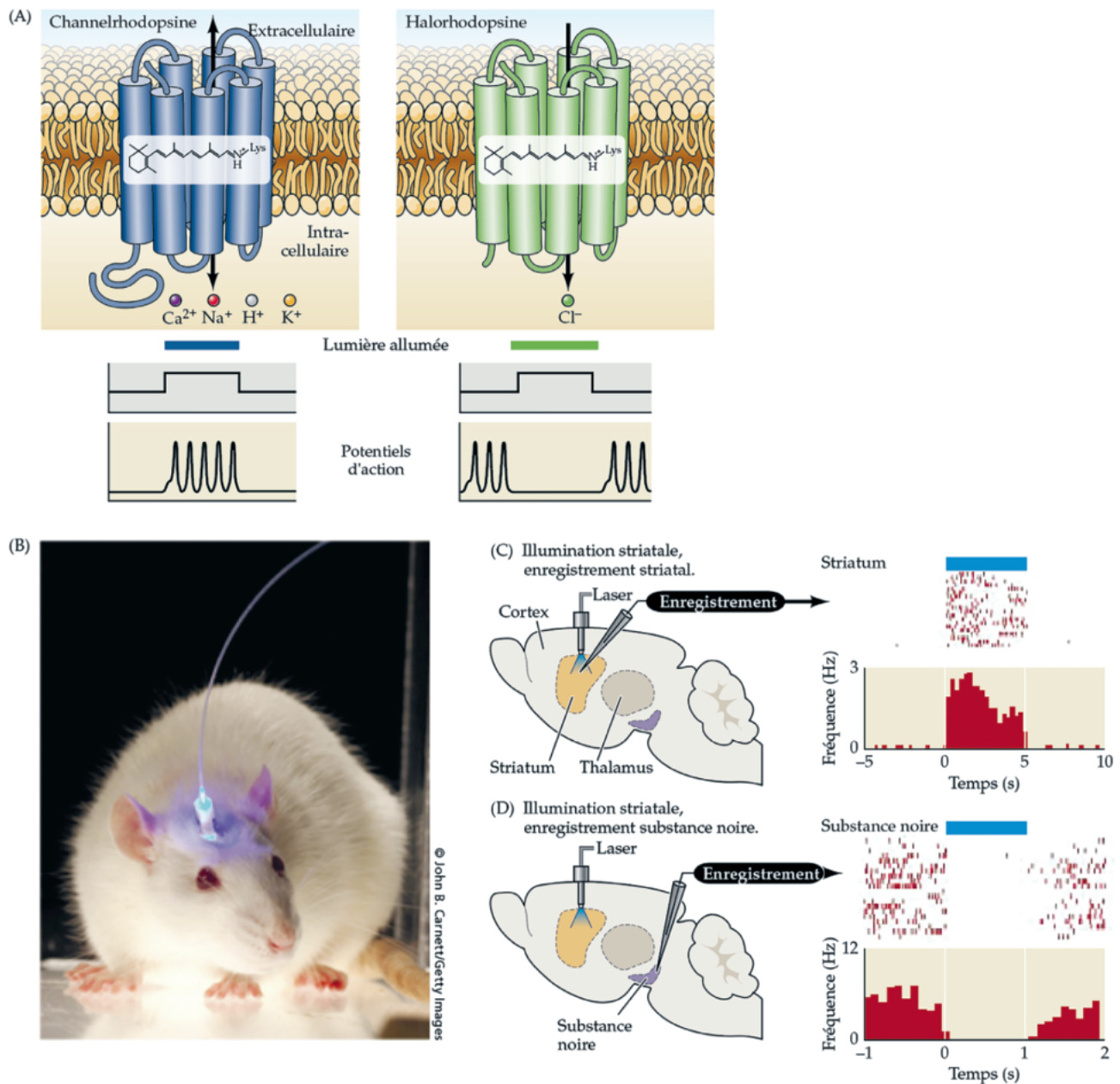


FIGURE 1.9 Méthodes optogénétiques utilisées pour contrôler l'activité électrique des cellules nerveuses. (A) Deux opsines bactériennes, montrant leurs sept domaines transmembranaires. Le rétinol *tout-trans*, qui détecte la lumière, transduit un changement d'illumination qui ouvre transitoirement les canaux. (B) Une sonde à fibre optique stabilisée peut utiliser un laser pour délivrer une bande étroite de lumière à des neurones spécifiques exprimant l'opsine. (C) Illumination des opsines bactériennes exprimées dans les neurones striataux qui contrôlent les mouvements. Les neurones exprimant la channelrhodopsine dans le striatum, où les neurones ont peu ou pas d'activité spontanée (régions du graphique avec très peu de marques), s'activent fortement lorsqu'ils sont éclairés (l'histogramme indique la fréquence du potentiel d'action lorsque la lumière est allumée et que la

channelrhodopsine est activée). (D) Les neurones de la substantia nigra pars reticulata, où les neurones ont une fréquence élevée d'activité spontanée du potentiel d'action (trames et histogrammes dans les régions de gauche et de droite), peuvent être « réduits au silence » de manière transitoire par l'illumination dans le striatum. Les axones striataux libèrent le neurotransmetteur inhibiteur GABA. Ainsi, lorsque les neurones striataux sont stimulés par optogénétique, le résultat de l'« activation » est une inhibition accrue dans la substance noire. Ainsi, les mécanismes optogénétiques peuvent évaluer la physiologie des circuits neuronaux sur la base de l'activation des populations neuronales. (A après F. Zhang et al., 2011. *Cell* 147: 1446-1457; C,D d'après A. V. Kravitz et al. 2010. *Nature* 466: 622-626).

CONCEPT
1.3**Les circuits qui traitent
des informations connexes
constituent un système neuronal****OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE**

- 1.3.1** Définir les systèmes neuronaux comme des circuits interconnectés dans plusieurs régions du cerveau qui traitent des types d'informations spécifiques.
- 1.3.2** Expliquer comment les neurones simples traitent l'information dans les systèmes neuronaux.
- 1.3.3** Évaluer comment les systèmes neuronaux représentent l'information.
- 1.3.4** Décrire les caractéristiques anatomiques de base des systèmes neuronaux du cerveau humain.

Systèmes neuronaux

Les circuits neuronaux individuels qui traitent des types d'informations similaires sont intégrés dans des réseaux plus vastes qui analysent des volumes plus importants du même type général d'informations et génèrent des comportements plus complexes. Ces réseaux sont appelés **systèmes neuronaux**. Les systèmes neuronaux sont définis à la fois par l'anatomie – l'emplacement des neurones et des circuits constitutifs – et par la fonction – la classe d'informations traitée par un système et la manière dont le système traite ces informations. Ainsi, un système neuronal comprend un ensemble spécifique de régions cérébrales interconnectées ayant une fonction unitaire. Les systèmes neuronaux servent des objectifs plus larges que les circuits neuronaux individuels qu'ils comprennent : Les systèmes neuronaux s'intéressent à de multiples aspects de classes discrètes d'informations provenant de l'environnement, intègrent et interprètent ces informations avec d'autres types d'informations et génèrent des commandes pour des comportements observables : lorsqu'un animal bouge pour accomplir des tâches de survie (par exemple, manger, boire, échapper aux prédateurs), manipule des objets dans son environnement ou interagit avec des congénères (interactions sociales, y compris l'accouplement et l'éducation des enfants). Les distinctions fonctionnelles les plus générales divisent les systèmes neuronaux en **systèmes sensoriels** qui acquièrent et traitent les informations provenant des environnements interne et externe (par exemple, le système visuel ou le système auditif, tous deux décrits dans l'unité II), et en **systèmes moteurs** qui répondent à ces informations en produisant des mouvements (décrits dans l'unité III). Il existe cependant un grand nombre de neurones, de circuits et de régions cérébrales qui se situent entre ces systèmes d'entrée et de sortie relativement bien définis. Ces systèmes sont collectivement appelés **systèmes associatifs** et sont les médiateurs des fonctions cérébrales les plus complexes et les moins bien caractérisées (voir unité V).

La caractéristique essentielle de tous les systèmes neuronaux est l'unité de fonction. Par exemple, le système visuel est défini par l'ensemble des neurones et des connexions principalement dédiés à la détection et

à l'analyse de la lumière, le système auditif par ceux qui sont dédiés au son, le système somato-sensoriels par ceux dédiés au toucher, le système moteur pyramidal par ceux dédiés au mouvement volontaire. Dans de nombreux cas, les composantes d'un système sont réparties dans l'ensemble du corps et du cerveau. Ainsi, les systèmes sensoriels comprennent les spécialisations sensorielles périphériques de l'œil, de l'oreille, de la peau, du nez et de la langue, tandis que les systèmes moteurs comprennent les nerfs moteurs périphériques et les synapses situées au niveau des muscles cibles dont la contraction et la relaxation concertées exécutent diverses actions, ainsi que les nerfs autonomes qui innervent les organes qui sécrètent des signaux en réponse à la stimulation neuronale afin de maintenir l'homéostasie interne. En conséquence, les systèmes sensoriels et moteurs sont composés de voies qui relient l'ensemble du corps à des neurones répartis dans l'ensemble du SNP (organes sensoriels, neurones sensoriels, neurones autonomes, glandes et muscles) ainsi que dans le SNC (moelle épinière, tronc cérébral, thalamus, zones pertinentes du cortex cérébral et autres structures du cerveau antérieur telles que les ganglions de la base). En revanche, les systèmes associatifs sont définis par des circuits neuronaux fortement interconnectés au sein du cerveau qui n'ont pas d'entrées ou de sorties directes vers ou depuis la périphérie.

Deux autres caractéristiques de nombreux systèmes neuronaux sont la représentation ordonnée des informations à différents niveaux et la division de la fonction du système en sous-modalités qui sont généralement relayées et traitées par des voies parallèles. Pour les systèmes neuronaux qui distinguent les différences entre des points voisins dans l'espace externe (emplacements dans l'espace visuel ou différents endroits sur la surface de la peau), la représentation de l'information est topographique. Ainsi, les neurones individuels de ces systèmes répondent sélectivement à des points particuliers dans les champs sensoriels. Ces représentations forment des **cartes topographiques** qui reflètent une correspondance point à point entre la périphérie sensorielle (le champ visuel projeté sur la rétine ou la surface du corps) et les neurones voisins au sein des composants centraux du système (dans la moelle épinière, le thalamus et de multiples régions du cortex cérébral). Les systèmes moteurs impliquent également des représentations topographiques des mouvements, bien que la direction du flux d'informations topographiques aille du SNC à la périphérie.

Les voies parallèles apparaissent parce que pratiquement tous les systèmes neuronaux ont des sous-systèmes identifiables. Le système visuel humain, par exemple, comporte des sous-systèmes qui mettent l'accent sur les caractéristiques du stimulus telles que la couleur, la forme ou le mouvement, chaque catégorie d'information étant relayée et traitée séparément dans une certaine mesure. Une ségrégation similaire des sous-types d'informations dans des voies parallèles est apparente dans d'autres systèmes sensoriels et moteurs. Pour la somatosensibilité, différents sous-systèmes font

la distinction entre le toucher normal (par exemple, la détection d'une texture au bout du doigt, la pose d'une main sur une épaule) et la douleur (force excessive, chaleur, refroidissement ou rupture à la surface de la peau). Pour les systèmes moteurs, la division la plus spectaculaire en voies parallèles est la séparation du contrôle des mouvements externes utilisant les muscles squelettiques pour la voie pyramidale, ou corticospinale, par rapport aux mouvements qui contrôlent l'état interne de l'organisme (respiration, fonction cardiovasculaire, digestion) contrôlés par la voie autonome.

Pour les systèmes neuronaux où la représentation et le traitement des informations ne dépendent pas de la discrimination de points voisins dans un champ – par exemple, l'audition, l'odorat et le goût – les multiples attributs du stimulus sont toujours analysés d'une manière qui facilite l'extraction et le traitement des informations essentielles. Ces représentations, dont beaucoup ne sont que partiellement comprises, sont collectivement appelées « **cartes de calcul** ». Dans une carte computationnelle, la synchronisation et le schéma des entrées, les réponses qu'elles suscitent dans les cellules voisines et la coordination des sorties sont intégrés pour extraire des informations clés. Ainsi, les cartes de calcul du système auditif représentent des séquences de sons qui forment un mot ou indiquent la direction d'approche d'une sirène. L'organisation d'informations encore plus complexes telles que la perception, l'attention, les émotions, les multiples aspects du langage et les souvenirs n'est pas claire non plus et implique probablement un traitement qui fait appel à des dimensions supplémentaires de la représentation de l'information (voir unité V) au-delà du niveau relativement rudimentaire des cartes topographiques ou de calcul dans les cortex sensoriels et moteurs.

Analyse structurelle des systèmes neuronaux

Les premiers neuroscientifiques ont déduit la localisation fonctionnelle du cerveau humain (c'est-à-dire quelle région du système nerveux remplit quelle fonction) en établissant une corrélation entre les déficits comportementaux (perte sensorielle sélective, paralysie d'un membre spécifique, difficulté à parler ou à comprendre le langage) et les structures cérébrales endommagées observées post mortem. Ce type d'information suggère l'existence de ce que l'on appelle aujourd'hui des systèmes neuronaux. L'utilisation de la structure pour déduire la fonction à partir de lésions focales dans différentes régions du cerveau a rapidement été adaptée aux animaux de laboratoire pour définir plus précisément la localisation de systèmes apparents dédiés à des fonctions particulières. En effet, les fondements de la neuroscience des systèmes neuronaux reposent sur des observations faites en endommageant délibérément une région, un nerf ou un tractus cérébral et en observant une perte subséquente de fonctions distinctes. Ces études de lésion ont fourni un cadre pour comprendre l'anatomie et le flux probable d'informations dans de multiples systèmes neuronaux.

Les études neuroanatomiques ultérieures ont permis de définir des systèmes neuronaux avec une résolution plus élevée, grâce à des techniques capables de retracer les connexions de neurones individuels ou de groupes définis de neurones, de leur source à leur terminaison (antérograde), ainsi que de leur terminaison à leur source (rétrograde), sans qu'il soit nécessaire de procéder à des lésions dommageables dans une région du cerveau. Au départ, ces techniques reposaient sur l'injection dans des neurones uniques ou dans une région cérébrale de colorants visibles ou d'autres molécules pouvant être absorbées par les corps cellulaires locaux et transportées vers les terminaisons axonales, ou absorbées par les terminaisons axonales locales et transportées à nouveau vers le corps cellulaire d'origine (Figure 1.10A,B). Ces traceurs peuvent également mettre en évidence un réseau complet de projections axonales dans différentes régions d'un système neuronal à partir d'un seul groupe de cellules nerveuses (Figure 1.10C). D'autres approches utilisent des protéines virales ou des virus entiers, rendus inoffensifs par génie génétique, qui sont facilement absorbés et transportés vers les cellules cibles (Figure 1.10D). Lorsque des virus compétents pour la réplication (actifs mais non toxiques) sont utilisés, les virus utilisent la cellule hôte pour se répliquer et être libérés, puis peuvent être absorbés par les terminaisons afférentes ou les cellules cibles, ce qui permet de tracer les circuits au-delà de la cible directe d'un ensemble particulier de cellules nerveuses. L'ensemble de ces approches permet d'évaluer l'étendue des connexions entre une population unique de cellules nerveuses et leurs cibles dans l'ensemble du système nerveux.

Les analyses de la connectivité ont été complétées par des techniques moléculaires et histochimiques qui démontrent les distinctions biochimiques et génétiques entre les cellules nerveuses et leurs processus. Alors que les méthodes conventionnelles de coloration des cellules (voir Figure 1.5) montrent les différences de taille et de distribution des cellules, le marquage moléculaire par des rapporteurs transgéniques (voir concept 1.4) pour des gènes spécifiques (Figure 1.10E) et les colorations d'anticorps pour reconnaître des protéines spécifiques (Figure 1.10F) peuvent définir plus précisément l'identité des sous-ensembles de neurones dans un système neuronal et peuvent être utilisés en combinaison avec les méthodes de traçage décrites plus haut. Les sondes de transcrits d'ARN messager (ARNm) spécifiques qui détectent la présence de ce message et donc l'expression d'un gène particulier, une technique appelée hybridation *in situ*, peuvent également être utilisées pour définir les états transcriptionnels des neurones avec des connexions distinctes ou des propriétés moléculaires supplémentaires (Figure 1.10G,H). Ainsi, diverses approches de génie génétique permettent aujourd'hui aux chercheurs de retracer les connexions entre des populations de neurones définies au niveau moléculaire et leurs cibles.

Analyse fonctionnelle des systèmes neuronaux

Les analyses fonctionnelles – ce que font les neurones d'un système d'un moment à l'autre chez un animal

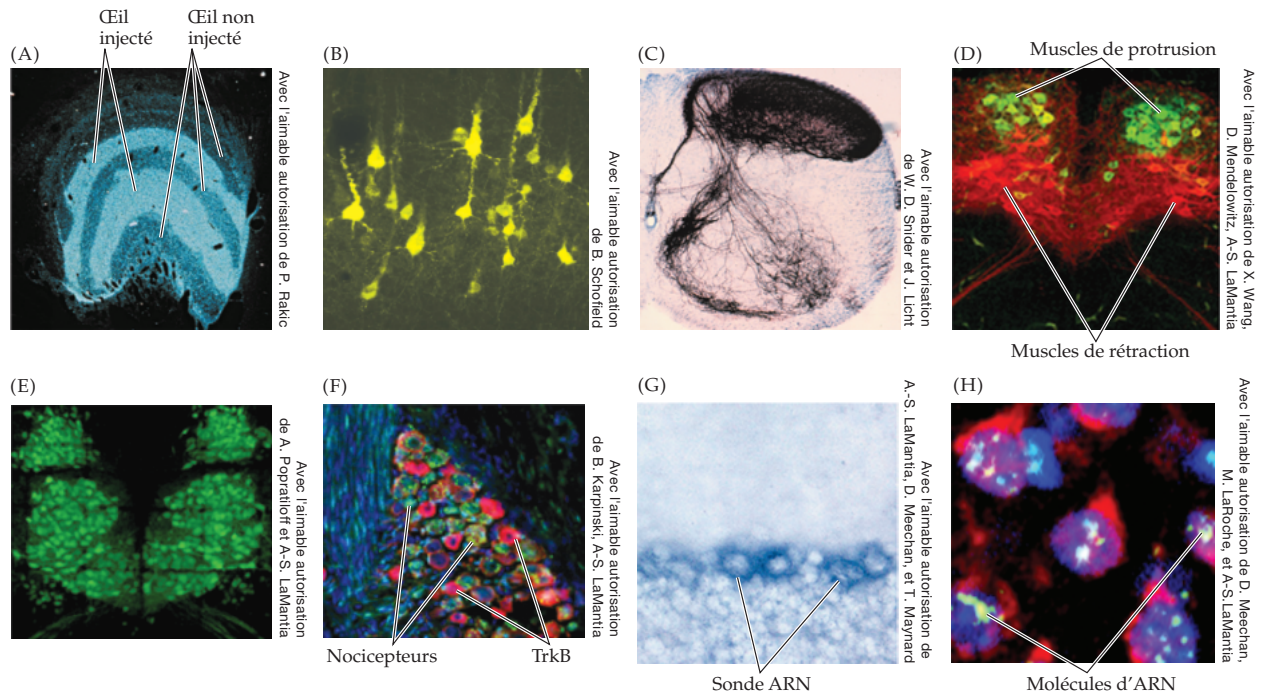


FIGURE 1.10 Approches cellulaires et moléculaires pour l'étude de la connectivité et de l'identité moléculaire des cellules nerveuses. (A-C) Traçage des connexions et des voies dans le cerveau. (A) Des acides aminés radioactifs peuvent être absorbés par une population de cellules nerveuses (dans ce cas, l'injection d'un acide aminé marqué radioactivement dans un œil) et transportés vers les terminaisons axonales de ces cellules dans la région cible du cerveau. (B) Les molécules fluorescentes injectées dans le tissu nerveux sont absorbées par les terminaisons axonales au niveau du site d'injection (les couches sombres visibles dans le thalamus). Les molécules sont ensuite transportées et marquent les corps cellulaires et les dendrites des cellules nerveuses qui se projettent vers le site d'injection. (C) Les traceurs qui marquent les axones peuvent révéler des voies complexes dans le système nerveux. Dans ce cas, un ganglion de la racine dorsale a été injecté avec un traceur qui marque plusieurs voies axonales depuis le ganglion jusqu'à la moelle épinière. (D) Les projections topographiques peuvent être résolues en utilisant des traceurs fluorescents de différentes couleurs (reflétant leurs longueurs d'onde d'excitation et d'émission). Ici, les motoneurones hypoglosses qui innervent les muscles situés à l'avant de la langue et qui interviennent dans la protrusion, et les neurones hypoglosses qui innervent les muscles situés à la base et qui interviennent dans la rétraction, ont été marqués avec un fragment de la protéine de la toxine du choléra qui est également marquée par une molécule fluorescente verte (muscles de protrusion de la langue) ou rouge (muscles rétracteurs). (E-H) Différences moléculaires entre

les cellules nerveuses. (E) Les motoneurones hypoglosses, semblables à ceux du panneau D, ont été marqués par un rapporteur transgénique (vert) qui identifie les neurones exprimant une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'acétylcholine, le neurotransmetteur utilisé par tous les motoneurones. Ainsi, les motoneurones hypoglosses, disposés dans les noyaux hypoglosses bilatéralement symétriques, constituent le groupe le plus important de neurones marqués par le rapporteur vers le bas du panneau. Les noyaux moteurs dorsaux du nerf vague, le plus petit groupe de motoneurones crâniens marqués par le rapporteur vers le haut du panneau, sont séparés des motoneurones hypoglosses par une large région non marquée. (F) Les neurones mécanosensoriels du ganglion trigéminal (un ganglion sensoriel crânien similaire à un ganglion de la racine dorsale) ont été marqués par un anticorps contre TrkB (rouge), un récepteur pour une molécule neurotrophe qui agit sélectivement sur ces cellules. En outre, un rapporteur transgénique a été utilisé pour marquer en vert les cellules sensibles à la douleur (nocicepteurs) du ganglion trigéminal. (G) Les cellules de Purkinje dans le cervelet ont été marquées avec une sonde ARN (bleue) pour un transcrite de gène spécifique qui n'est exprimé que par les cellules de Purkinje. (H) Les neurones pyramidaux de la couche 2 du cortex cérébral ont été marqués avec un anticorps qui reconnaît une molécule exprimée uniquement par ces cellules, et les molécules individuelles d'ARNm d'un transcrite trouvé dans ces neurones ont également été marquées (points verts principalement dans le noyau marqué en bleu).

vivant – constituent une approche complémentaire pour comprendre l'organisation des systèmes neuro-naux. Diverses méthodes physiologiques permettent d'évaluer l'activité électrique et métabolique des circuits neuronaux qui composent un système neuronal. La méthode électrophysiologique la plus utilisée est l'enregistrement électrophysiologique unicellulaire, ou unitaire, à l'aide de microélectrodes (voir Figure 1.7). L'utilisation d'une microélectrode permet de suivre dans le temps les modifications de l'activité électrique de neurones individuels dans le cerveau intact et de les mettre en corrélation avec un large éventail de stimuli

environnementaux, d'états internes ou d'actions comportementales. L'utilisation de microélectrodes pour enregistrer l'activité du potentiel d'action permet une analyse cellule par cellule de l'organisation des cartes topographiques (voir plus haut dans ce concept) et peut donner un aperçu spécifique du type de stimulus auquel le neurone réagit préférentiellement (c'est-à-dire le stimulus qui provoque un changement maximal de l'activité neuronale par rapport à un état de base sur une période de temps spécifique). Cet accord définit le **champ récepteur** d'un neurone, c'est-à-dire la région de l'espace sensoriel (par exemple, la surface du corps ou

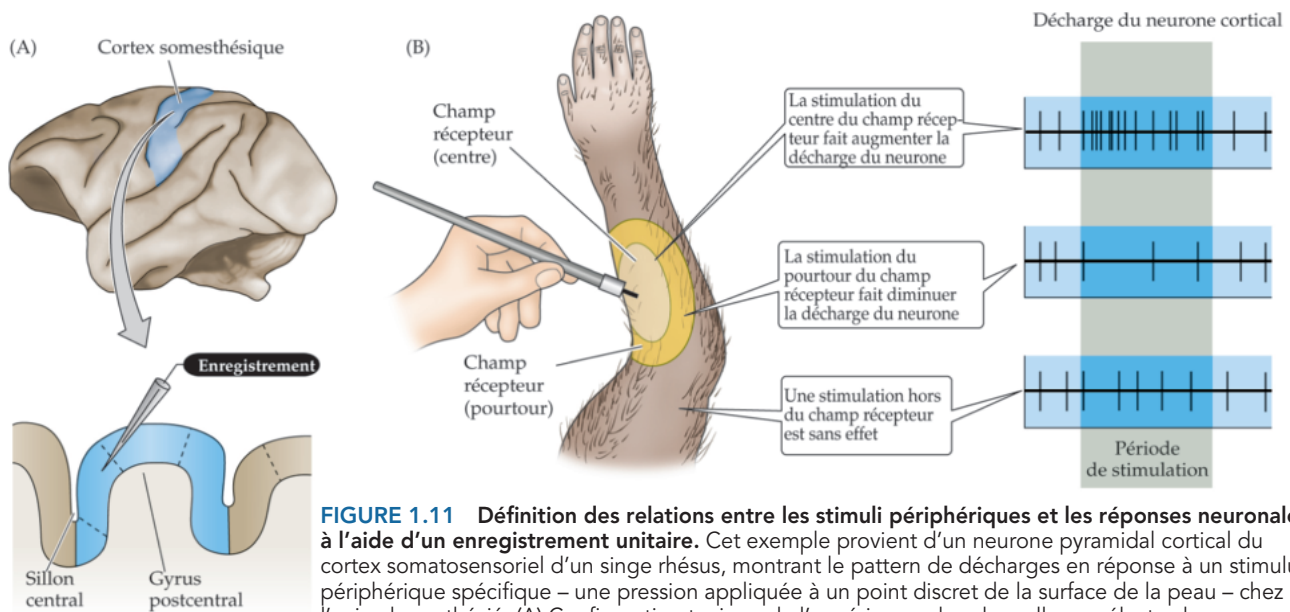


FIGURE 1.11 Définition des relations entre les stimuli périphériques et les réponses neuronales à l'aide d'un enregistrement unitaire. Cet exemple provient d'un neurone pyramidal cortical du cortex somatosensoriel d'un singe rhésus, montrant le pattern de décharges en réponse à un stimulus périphérique spécifique – une pression appliquée à un point discret de la surface de la peau – chez l'animal anesthésié. (A) Configuration typique de l'expérience, dans laquelle une électrode d'enregistrement est insérée dans le cortex somatosensoriel dans le gyrus postcentral. (B) Définition des champs réceptifs neuronaux sur la base de l'emplacement du stimulus périphérique dans l'espace sensoriel (dans ce cas, une région particulière de la peau du bras) qui suscite la réponse maximale du neurone du SNC dont l'activité du potentiel d'action est enregistrée, appelé centre du champ récepteur. La région voisine, appelée entourage, est la région de la surface de la peau qui, lorsqu'elle est stimulée, diminue la réponse du même neurone.

une structure spécialisée telle que la rétine) à l'intérieur de laquelle un stimulus spécifique provoque une réponse en potentiel d'action (Figure 1.11). Les préférences des neurones individuels pour répondre de manière optimale à des informations spécifiques peuvent être identifiées pour de multiples aspects d'un stimulus. Ainsi, un neurone du système visuel qui réagit à la lumière en un point distinct de l'espace visuel, par exemple, peut faire l'objet de tests supplémentaires pour déterminer ses préférences en matière de couleur, de mouvement, etc. Ces techniques physiologiques permettent d'évaluer les propriétés dynamiques des neurones individuels dans plusieurs régions du cerveau qui définissent un circuit. Cette vision de l'organisation des champs récepteurs dans l'ensemble d'un système permet de comprendre comment les informations sont traitées et comment les mouvements sont adaptés pour évaluer les stimuli environnementaux et répondre aux exigences comportementales.

Cette façon de comprendre les systèmes neuronaux a été inaugurée par Stephen Kuffler et Vernon Mountcastle au début des années 1950 et a été utilisée par des générations successives de neuroscientifiques pour évaluer la relation entre les stimuli périphériques (principalement les informations sensorielles) ou les actions (mouvements uniques ou séquences de mouvements) et les réponses neuronales. Pour les neurones qui ne sont pas concernés par les informations topographiques, point par point, les réponses sélectives aux stimuli peuvent encore être utilisées pour définir des propriétés semblables à celles d'un champ récepteur, qui sont utilisées pour catégoriser les neurones individuels. Ainsi, la fréquence des sons catégorise les « propriétés du champ récepteur » des neurones du

système auditif, et la réponse à différentes molécules odorantes peut être utilisée pour définir les préférences des neurones individuels du système olfactif. Les techniques d'enregistrement électrique au niveau de la cellule unique ont été étendues et affinées pour inclure l'analyse simultanée des réponses individuelles de plusieurs neurones chez des animaux effectuant des tâches sensorielles et motrices, ainsi que des tâches plus complexes. Il est également possible d'effectuer des enregistrements de l'activité neuronale chez des animaux intacts présentant plusieurs types de comportements. Enfin, des enregistrements intracellulaires peuvent être effectués pour relier les propriétés du champ récepteur aux entrées et sorties synaptiques, et des électrodes de patch peuvent être utilisées pour détecter et mesurer l'activité de canaux ioniques, qui sous-tendent en fin de compte des aspects clés de la signalisation neuronale (voir les chapitres 2 et 3).

Organisation du système nerveux humain

Le système nerveux de l'humain, et de tous les vertébrés, est divisé en deux subdivisions anatomiques (Figure 1.12). Le SNC comprend le **cerveau** (hémisphères cérébraux, diencephale, cervelet et tronc cérébral) et la **moelle épinière**. Le SNP comprend les neurones sensoriels qui relient les récepteurs sensoriels situés à la surface ou en profondeur du corps, ainsi que ceux des sens spéciaux (vision, audition, olfaction, goût), aux circuits de traitement correspondants dans le SNC. La partie motrice du SNP se compose à son tour de deux éléments. Les axones moteurs qui relient le cerveau et la moelle épinière aux muscles squelettiques constituent la **division motrice somatique** du SNP, tandis que les cellules et les axones qui innervent les muscles lisses, le

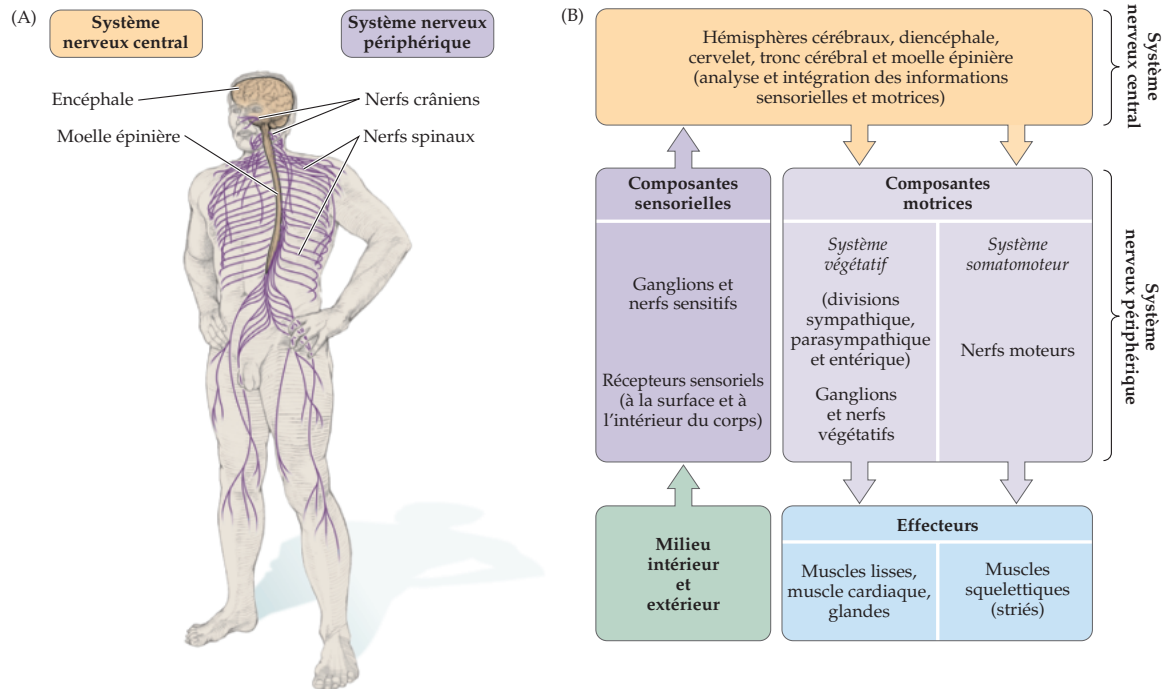


FIGURE 1.12 Principaux composants anatomiques du système nerveux et leurs relations fonctionnelles. (A) Le SNC (cerveau et moelle épinière) et le SNP (nerfs rachidiens et crâniens, ganglions autonomes et système nerveux entérique). (B) Diagramme des principaux composants du SNC et du SNP et de leurs relations fonctionnelles. Les stimuli de

l'environnement transmettent des informations aux circuits de traitement du cerveau et de la moelle épinière, qui à leur tour interprètent leur signification et envoient des signaux aux effecteurs périphériques qui font bouger le corps et ajustent le fonctionnement de ses organes internes.

muscle cardiaque et les glandes constituent la **division motrice viscérale** ou **autonome**. Les neurones du SNP sont situés dans des **ganglions**, qui sont des accumulations locales de corps cellulaires nerveux et de cellules de soutien. Les axones périphériques sont rassemblés en faisceaux appelés **nerfs**, dont beaucoup sont enveloppés par des cellules de Schwann qui soit myélinisent ces axones, soit fournissent une couverture gliale unique qui protège les axones non myélinisés au sein des nerfs périphériques. Une dernière distinction entre le SNC et le SNP reflète leur développement. Le SNC est issu de cellules souches neurales dans une région embryonnaire appelée tube neural, tandis que le SNP est issu principalement d'une population de cellules souches neurales qui migrent loin du tube neural dans le corps en développement, appelée crête neurale (voir chapitre 22).

Deux termes anatomiques, dérivés des premières observations de spécimens de cerveau fixés sans utilisation de microscopes, distinguent les régions cérébrales riches en corps cellulaires neuronaux des régions riches en axones. La **matière grise** désigne toute accumulation de corps cellulaires et de neuropiles dans le cerveau et la moelle épinière. La **matière blanche** (nommée ainsi en raison de son aspect relativement clair, dû à la teneur en lipides de la myéline) correspond aux trajets des axones et aux commissures. Dans la matière grise, les cellules nerveuses sont disposées de deux manières différentes. Une accumulation locale de neurones ayant des connexions et des fonctions à peu près similaires est appelée **noyau** (à ne pas confondre avec le noyau d'une cellule); on trouve de telles collections sur le cerveau, le

diencéphale, le tronc cérébral et la moelle épinière. Les noyaux du thalamus et de l'hypothalamus sont des exemples clairs de ce principe d'organisation. En revanche, le cortex décrit des réseaux de cellules nerveuses en forme de feuille. Les cortex des hémisphères cérébraux, l'hippocampe et le cervelet sont les exemples les plus clairs de ce principe d'organisation. Dans la substance blanche du SNC, les axones sont regroupés en **voies** plus ou moins analogues aux nerfs de la périphérie. Chaque trajet contient des axones qui prennent généralement naissance dans la même structure de matière grise, sont organisés en parallèle et se terminent souvent dans la même division de matière grise, à une certaine distance de leur origine. Les voies qui traversent la ligne médiane du cerveau, comme le corps calleux qui relie les hémisphères cérébraux, sont appelées **commissures**. Les voies sensorielles de la moelle épinière dorsale sont appelées **colonnes**.

L'organisation de la division motrice viscérale du SNP (les cellules nerveuses qui contrôlent les fonctions des organes viscéraux, y compris le cœur, les poumons, le tractus gastro-intestinal et les organes génitaux) est un peu plus compliquée (voir chapitre 21). Les motoneurones viscéraux du tronc cérébral et de la moelle épinière, appelés neurones préganglionnaires, forment des synapses avec les motoneurones périphériques situés dans les **ganglions autonomes**. Les motoneurones périphériques des ganglions autonomes innervent les muscles lisses, les glandes et le muscle cardiaque, contrôlant ainsi la plupart des comportements involontaires (viscéraux). Dans la division **sympa-**

thique du système moteur autonome, les ganglions se trouvent le long ou devant la colonne vertébrale et envoient leurs axones vers diverses cibles périphériques. Dans la division **parasympathique**, les ganglions se trouvent à l'intérieur ou à proximité des organes qu'ils innervent. Une autre composante du système moteur viscéral, appelée **système entérique**, comprend de petits ganglions ainsi que des neurones individuels disséminés dans la paroi de l'intestin. Ces neurones et leurs connexions axonales intrinsèques constituent de vastes réseaux neuronaux qui influencent la motilité et la sécrétion de l'intestin. Pour plus de détails sur les structures physiques et l'anatomie générale du système nerveux humain, voir l'annexe et l'atlas à la fin de ce livre.

Enfin, les systèmes neuronaux qui composent le SNP et le SNC de l'humain sont organisés de façon hiérarchique pour permettre le flux d'informations entre la détection de l'environnement et l'action comportementale (voir Figure 1.12B). Les informations sont recueillies dans l'environnement par les systèmes sensoriels qui les codent sous forme de signaux électriques et les transmettent ensuite aux régions de traitement dites d'ordre supérieur, en particulier le cortex cérébral, pour qu'elles les analysent et génèrent des commandes pour les réponses comportementales. Ces régions envoient ensuite des signaux aux systèmes moteurs pour moduler l'état interne de l'individu (fonctions organiques, sécrétion hormonale) ou pour susciter une action coordonnée d'un individu par le biais d'une séquence de mouvements dirigés vers le monde extérieur – ce que nous reconnaissons comme un comportement.

CONCEPT 1.4 Le génome contrôle l'organisation et le fonctionnement du cerveau

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 1.4.1 Établir que le génome possède toutes les informations nécessaires à la construction du système nerveux.
- 1.4.2 Évaluer le pourcentage du génome utilisé pour construire le système nerveux.
- 1.4.3 Analyser comment les perturbations génétiques entraînent des dysfonctionnements et des maladies du système nerveux.
- 1.4.4 Définir comment le génome peut être manipulé expérimentalement pour analyser l'organisation et la fonction du système nerveux.

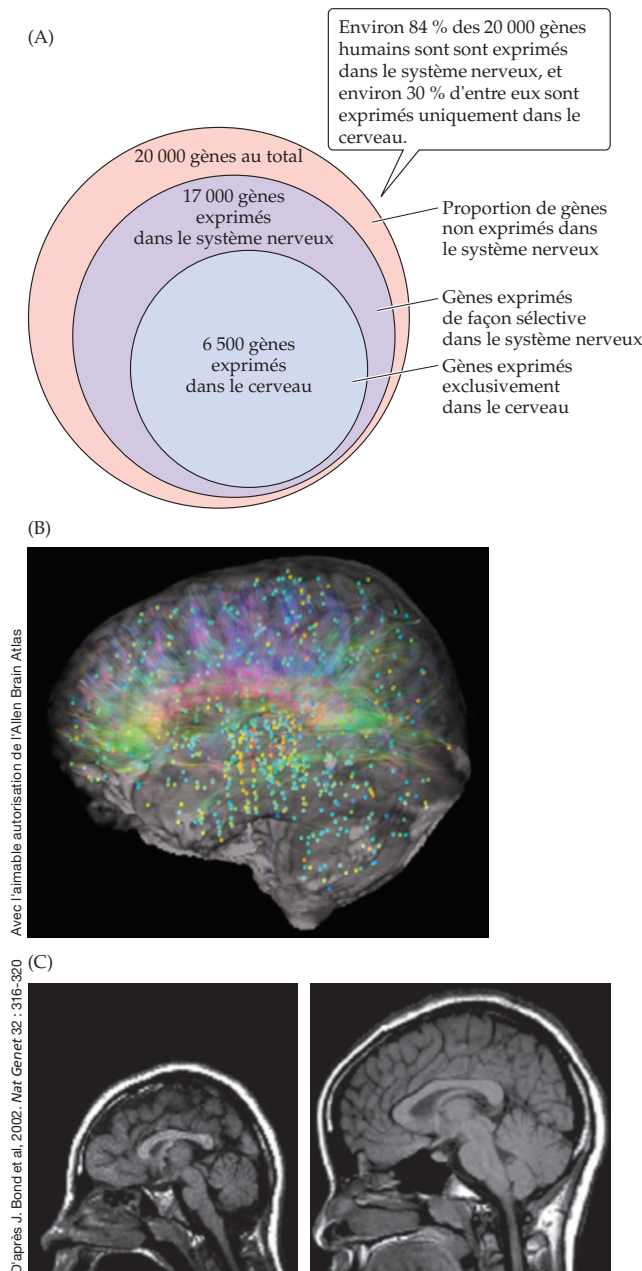
Génétique et génomique

Le système nerveux, comme tous les autres organes, est le produit de l'expression des gènes codés dans l'ADN du noyau de chaque neurone et de chaque cellule gliale. **L'analyse génétique** est donc fondamentale pour comprendre la structure, la fonction et le développement des organes et des systèmes, y compris, et peut-être surtout, le cerveau, en raison de sa remarquable diversité cellulaire et de la nécessité de coordonner les connexions entre les neurones qui forment les circuits et les systèmes neuronaux. L'expression de ces gènes commence dès le

début de l'embryogenèse (voir unité IV) et les différences dans l'expression – quels gènes sont désactivés, lesquels sont activés et le niveau d'expression des gènes activés – sous-tendent la genèse de toutes les classes de cellules, de tous les tissus et de tous les organes, y compris le cerveau. Un **gène** comprend à la fois des séquences d'ADN codantes (exons) qui sont les modèles de l'ARNm qui sera finalement traduit en protéine, et des séquences d'ADN régulatrices (promoteurs et introns) qui contrôlent si et en quelles quantités un gène est exprimé dans un type de cellule donné (c'est-à-dire transcrit en ARNm). Ces composants des gènes qui codent pour des protéines représentent une part étonnamment faible de l'ensemble de l'ADN organisé en chromosomes dans le noyau d'une cellule. En effet, ils ne constituent qu'environ 5 % de la séquence d'ADN nucléaire. Les 95 % restants sont supposés remplir des fonctions de régulation qui sont à la fois essentielles et, à l'heure actuelle, mal comprises. L'avènement de la **génomique**, qui se concentre sur l'analyse des séquences complètes d'ADN (codantes et régulatrices) d'une espèce ou d'un individu, a ainsi permis de comprendre comment l'ADN nucléaire contribue à déterminer l'assemblage et le fonctionnement du cerveau et du reste du système nerveux.

Selon les estimations actuelles, le génome humain comprend environ 20 000 gènes codant pour des protéines, dont près de 17 000 (environ 84 %) sont exprimés dans le système nerveux humain en développement ou mature (Figure 1.13A). Bien que des sous-ensembles de ces gènes puissent également être exprimés dans des cellules et des tissus non neuronaux d'autres organes, il n'en reste pas moins qu'une partie substantielle du génome doit être engagée pour construire et entretenir le cerveau d'un individu. La plupart des informations génétiques « spécifiques au système nerveux » (où un gène est exprimé et comment il contribue au développement ou à la fonction neuronale en cours) résident dans les séquences régulatrices et les introns qui contrôlent la localisation, le moment, la quantité, la variabilité et la spécificité cellulaire de l'expression des gènes dans le système nerveux. Ainsi, malgré le nombre de gènes partagés par le système nerveux et d'autres tissus, les gènes individuels sont contrôlés de façon différentielle dans l'ensemble du système nerveux, comme le montre la quantité d'ARNm exprimée d'une région à l'autre et d'un type cellulaire à l'autre (Figure 1.13B). En outre, les messages variables transcrits à partir d'un même gène, appelés **variants d'épissage**, ajoutent de la diversité en permettant à un seul gène de coder des informations pour une variété de produits protéiques apparentés. Toutes ces différences jouent un rôle dans la diversité et la complexité de la structure et des fonctions cérébrales.

Le séquençage du génome humain et l'analyse génomique qu'il a facilitée ont permis de réaliser que des gènes altérés (mutés), parfois même un seul, peuvent être à l'origine de troubles neurologiques et psychiatriques. Par exemple, la mutation d'un seul gène qui contrôle la mitose peut entraîner une microcéphalie, maladie dans laquelle le cerveau et la tête ne se déve-



loppent pas correctement et où les fonctions cérébrales sont considérablement réduites (Figure 1.13C; voir également le chapitre 22). Outre les gènes qui perturbent le développement du cerveau, les gènes mutants peuvent être à l'origine (ou constituer des facteurs de risque) de troubles dégénératifs du cerveau adulte tels que les maladies de Huntington et de Parkinson. L'utilisation de la génétique et de la génomique pour comprendre les maladies du système nerveux en développement et à l'âge adulte permet d'approfondir la compréhension de la pathologie et suscite l'espoir de thérapies basées sur les gènes. Elle indique également dans quelle mesure les réseaux de gènes, influencés par des gènes clés qui définissent des nœuds uniques dans ces réseaux, contrôlent en fin de compte tous les aspects du développement et de la fonction du cerveau.

La relation entre le génotype et le phénotype, cependant, n'est manifestement pas le simple résultat du res-

FIGURE 1.13 Le génome et le système nerveux. (A) Dans ce diagramme du génome humain, des cercles imbriqués indiquent la taille comparative du génome humain (environ 20 000 gènes codant pour des protéines, cercle rose extérieur), le sous-ensemble de ces gènes qui sont exprimés dans le cerveau en développement ou adulte ainsi que dans d'autres tissus (17 000 gènes, cercle violet central) et le sous-ensemble de ces gènes qui ne sont exprimés que dans le cerveau (6 000 gènes; cercle bleu intérieur). (B) Emplacements et niveaux d'expression d'un seul gène dans le cerveau humain. Les points indiquent les régions du cerveau où l'on trouve l'ARNm de ce gène particulier, tandis que leur couleur (bleu à orange) indique le niveau relatif (inférieur à supérieur) de l'ARNm détecté à chaque endroit. (C) Conséquence d'une mutation monogénique sur le développement du cerveau. Le gène, *ASPM* (*Abnormal SPindle-like Microcephaly-associated*), affecte la fonction d'une protéine associée aux fuseaux mitotiques et entraîne une microcéphalie. Chez un individu porteur de la mutation *ASPM* (à gauche), la taille du cerveau est considérablement réduite et son organisation anatomique est déformée par rapport au cerveau d'un individu témoin normal (à droite) d'âge et de sexe similaires (données de S. K. Negi et C. Guda, 2017. *Sci Rep* 7 : 897).

pect des instructions génétiques, et les informations génomiques à elles seules n'expliqueront pas complètement comment le cerveau se développe et fonctionne, ou comment les processus pathologiques perturbent les fonctions cérébrales normales. Pour comprendre comment le cerveau et le reste du système nerveux se développent à mesure qu'un individu mûrit et fonctionne dans la santé et la maladie, les neuroscientifiques et les cliniciens doivent également comprendre la biologie cellulaire, l'anatomie et la physiologie des cellules constitutives, les circuits neuronaux qu'elles forment, la façon dont la structure et la fonction de ces circuits changent tout au long de la vie, et les détails des comportements que les systèmes neuronaux sous-tendent. Alors que la compréhension des principes de fonctionnement de la plupart des autres organes est claire depuis longtemps – ce qui permet une intégration plus rapide des analyses génomiques, cellulaires, anatomiques et physiologiques – ce défi n'a pas encore été relevé pour le système nerveux, et en particulier pour le cerveau humain.

Analyse génétique des systèmes neuronaux

Le défi de l'intégration de la génomique et de l'étude du cerveau est centré sur la façon dont les gènes individuels et les réseaux de gènes s'inscrivent dans les caractéristiques cellulaires des neurones et des cellules gliales, leur différenciation et leur fonction continue dans les circuits et les systèmes neuronaux. La compréhension de cette relation entre les gènes et le cerveau qu'ils construisent et maintiennent repose principalement sur des analyses génétiques qui associent des gènes uniques à des caractéristiques uniques des neurones, des circuits ou des systèmes. Une approche consiste à examiner les familles dans lesquelles une malformation cérébrale, une particularité comportementale ou une maladie semble être génétique parce qu'elle est héritée par la progéniture des parents de manière mendélienne.

L'**analyse mendélienne** (nommée d'après le généticien pionnier Gregor Mendel, qui a eu l'intuition de l'existence des gènes et des mutations et de leur influence sur des traits biologiques spécifiques à la fin des années 1850, bien avant que l'ADN ne soit identifié) définit les **mutations** de gènes uniques (modifications de leurs séquences d'ADN) comme **récessives** ou **dominantes** en fonction de leur capacité à provoquer une variation par rapport à un **phénotype** typique ou fréquent (un trait tel que la couleur des yeux ou la taille du cerveau) lorsque deux copies (récessives, une de chaque parent) ou une copie (dominante, transférée d'un parent à une progéniture) du gène mutant sont présentes. Lorsque la variation phénotypique causée par une mutation menace la viabilité, cette mutation est considérée comme létale ; les mutations qui perturbent l'homéostasie (la santé) sont considérées comme associées à une maladie.

Dans les familles où les deux parents sont porteurs d'une copie d'un gène récessif associé à une maladie, la présence d'un gène non mutant sur le chromosome complémentaire de chaque parent empêche cette mutation de provoquer la maladie. Cependant, chez 25 % des descendants de ces parents, l'homozygotie, c'est-à-dire la présence de deux copies d'un gène récessif chez un même individu, peut entraîner la maladie. Une stratégie de cartographie des gènes appelée cartographie d'homozygotie a été utilisée pour identifier de nombreux gènes associés à des troubles cérébraux rares, y compris le gène unique *ASPM*, qui provoque la microcéphalie en raison de l'incapacité des cellules souches neurales à se diviser efficacement au cours du développement du cerveau (voir Figure 1.13C). Les gènes dominants, qui agissent de manière hétérozygote, peuvent également être identifiés grâce à l'analyse des familles. Cela a été le cas pour plusieurs gènes dominants associés à des maladies cérébrales. Ces maladies ne sont pas létales in utero ou au début de la vie, mais entraînent néanmoins une pathologie à un moment donné de la vie. Si un individu porteur d'une mutation dominante associée à une maladie atteint un âge où la reproduction est possible, la mutation peut être transmise à la descendance, et il y a 50 % de chances que cette descendance possède également une copie du gène associé à la maladie. Plusieurs maladies cérébrales bien connues comme la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson et certaines formes de démence peuvent être expliquées, en partie, par des mutations dominantes transmises à la descendance de porteurs qui finiront par développer la maladie plus tard dans leur vie.

Une approche alternative à cette analyse monogénique basée sur la transmission dans les familles individuelles est la corrélation statistique des gènes probables de la maladie tirée des analyses de grandes cohortes d'individus présentant les mêmes diagnostics cliniques. L'idée des **études d'association à l'échelle du génome**, ou GWAS (Genome Wide Association Studies), est que si une variante génétique est présente à une fréquence supérieure à celle du hasard chez des individus atteints

d'une pathologie cliniquement diagnostiquée telle que la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie ou l'autisme, il est probable qu'elle contribue à cette pathologie. Les analyses GWAS peuvent également détecter un large éventail de variations dans le nombre de copies de gènes individuels ou de petits segments chromosomiques en raison de délétions, de duplications ou de translocations. On pense que ces variations du nombre de copies influencent la pathogenèse en raison des quantités modifiées de produits génétiques plutôt que des anomalies des protéines individuelles codées par les gènes concernés. L'étude d'association pangénomique a permis d'identifier des mutations rares et plusieurs variantes du nombre de copies qui sont statistiquement hautement prédictives de maladies cérébrales ; cependant, la plupart des associations génétiques identifiées par l'étude d'association pangénomique ne sont pas absolument prédictives : Certains individus porteurs de la mutation ne sont pas atteints de la maladie. Malgré ses limites, l'évaluation GWAS dans de grandes populations a permis d'identifier de nombreux gènes candidats qui peuvent contribuer à la pathologie cérébrale dans plusieurs maladies neurologiques et psychiatriques cliniquement définies. L'identification des gènes associés aux maladies du système nerveux permet également de mieux comprendre les fondements génomiques d'une structure et d'une fonction cérébrales typiques ou optimales.

Modèles génétiques des fonctions cérébrales et des maladies

Pour étendre les connaissances génétiques à partir d'une corrélation entre un gène mutant et une pathologie observable chez l'humain (et donc aussi la fonction neuronale « typique » que ce gène contrôle), la fonction biologique des gènes associés à la maladie doit être étudiée. De telles études sont difficiles, voire impossibles, chez les humains en développement ou matures, en particulier pour le cerveau. Par conséquent, les gènes des maladies humaines, identifiés à l'aide de méthodes mendéliennes ou d'études d'association pangénomique, sont modélisés chez des animaux de laboratoire qui possèdent des **gènes orthologues** (gènes identiques ou similaires sur la base de la séquence et de la localisation chromosomique). La plupart des analyses de la fonction biologique des gènes de maladies humaines ont été réalisées chez la souris, bien que certaines aient été effectuées chez la drosophile (*Drosophila melanogaster*), le ver nématode (*Caenorhabditis elegans*) ou le poisson zèbre (*Danio rerio*) (Encadré 1A). Dans tous ces organismes modèles, des séquences complètes du génome sont disponibles et des avantages supplémentaires spécifiques à l'espèce peuvent être exploités pour expliquer clairement la fonction des gènes dans les cellules et les tissus sains et malades. Chez la mouche et le ver, il est possible d'utiliser l'analyse génétique directe, dans laquelle les mouches ou les vers sont mutés au hasard à l'aide de produits chimiques, de lumière ultraviolette

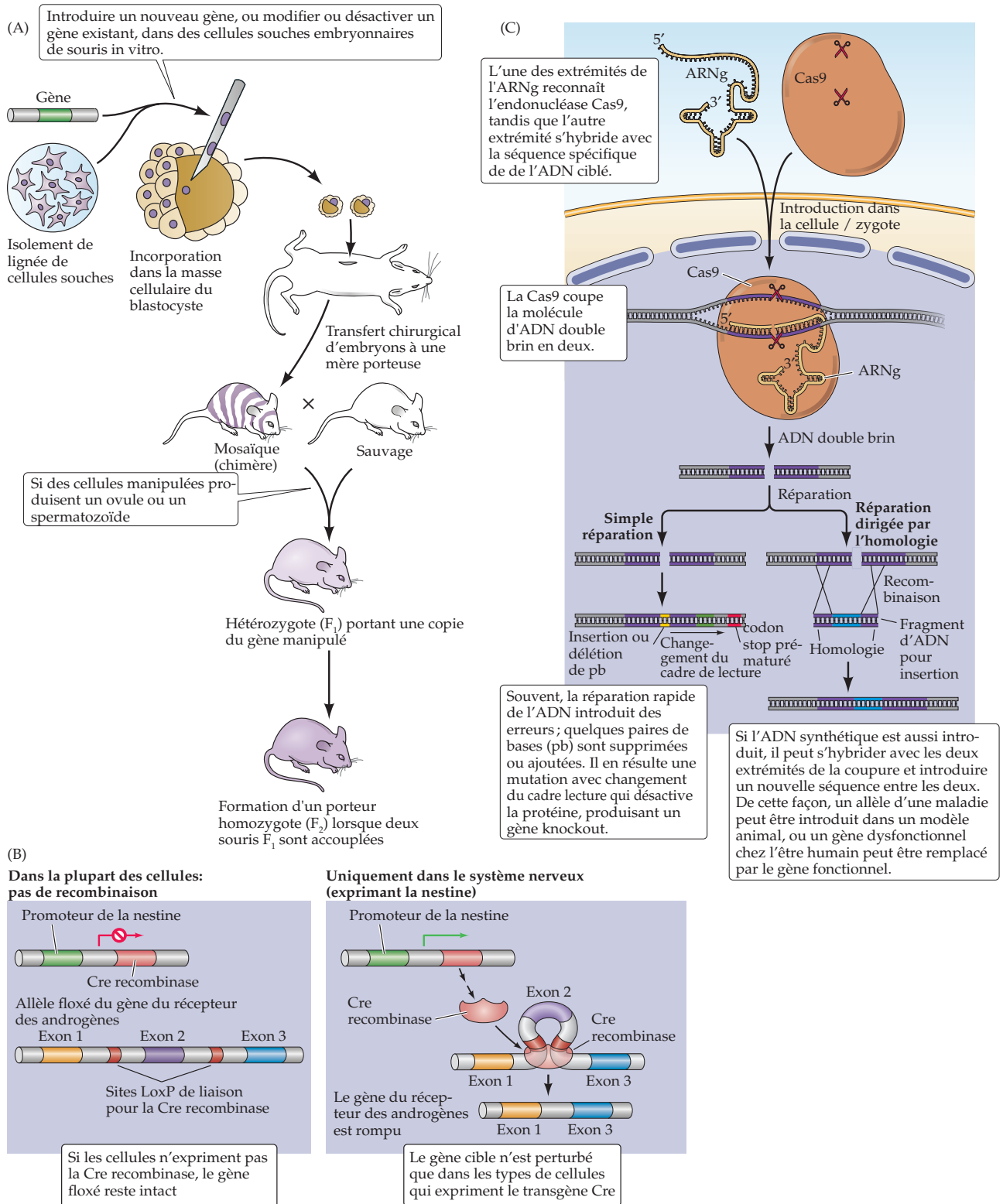


FIGURE 1.14 Génie génétique pour modéliser la fonction des gènes qui influencent le développement et la fonction du système nerveux. (A) Création d'une souris porteuse homozygote de cellules souches embryonnaires dans lesquelles un gène spécifique a été supprimé, muté ou modifié en vue d'une expression ou d'une suppression conditionnelle. (B) Mutagenèse conditionnelle à l'aide du système Cre/lox qui, dans ce cas, a été utilisé pour exciser une séquence génétique d'intérêt flanquée d'éléments loxP. Lorsque la recombinaison Cre

est exprimée en fonction de la classe cellulaire, les sites loxP sont excisés, un exon clé est supprimé et les extrémités flanquantes de l'ADN sont jointes. Cette approche est souvent utilisée pour éliminer complètement un gène en empêchant la transcription de son ARNm ou sa traduction en protéine. (C) L'édition de l'ADN à l'aide de CRISPR-Cas9 permet d'introduire des mutations spécifiques dans un gène cible. (A après T. A. Stewart et B. Mintz, 1981. *Proc Nat Acad Sci USA* 78: 6314-6318).

Encadré 1A | Organismes modèles en neurosciences

Les neurosciences modernes ont fréquemment pour objectif d'élucider l'organisation et les fonctions du système nerveux humain ainsi que les bases des maladies neurologiques et psychiatriques. Toutefois, il est difficile d'aborder ces questions en étudiant le cerveau humain ; aussi les chercheurs se fondent-ils sur l'étude du système nerveux d'autres espèces animales. Des informations de première importance sur les détails de l'anatomie, de la biochimie, de la physiologie et de la biologie cellulaire des systèmes neuraux ont été obtenues en étudiant le système nerveux d'espèces animales très diverses.

Le choix des espèces étudiées reflète souvent des hypothèses sur une capacité fonctionnelle particulièrement élevée de ces espèces ; le chat, par exemple, a fait l'objet au cours des années 1950 à 1970 de travaux d'avant-garde sur les fonctions visuelles parce que chez cette espèce, la fonction visuelle semble particulièrement importante, ce qui laissait supposer que, dans le cerveau du chat, les régions dédiées à la vision sont bien développées et l'on sait que ces régions sont semblables à celles qui existent chez tous les primates y compris l'homme. De fait, les connaissances actuelles sur la vision humaine sont en grande partie fondées sur des recherches effectuées chez le chat. Les études conduites sur des invertébrés tels que la seiche ou l'aplysie, un gastéropode marin, sont de même à l'origine de progrès majeurs en ce qui concerne la biologie cellulaire fondamentale des neurones, la transmission synaptique et la plasticité synaptique, base de la mémoire et de l'apprentissage. La seiche et l'aplysie ont été choisies parce qu'elles présentent des neurones particulièrement grands possédant une identité stéréotypique et des connexions particulièrement adaptées à l'investigation physiologique. Dans chaque cas, l'animal choisi présentait des avantages permettant de répondre à un certain nombre de questions clés.

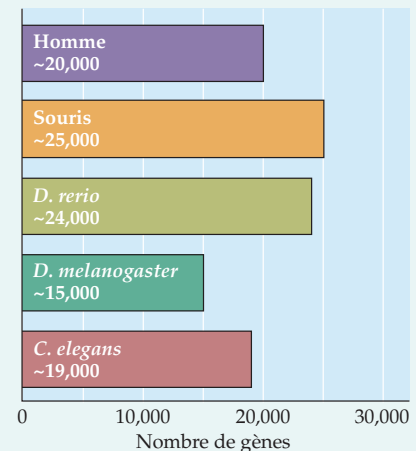
Les recherches entreprises au niveau biochimique, cellulaire, anatomique, physiologique ou comportemental continuent de faire appel à une grande variété d'espèces animales. Cependant, le séquençage de la totalité du génome d'un petit nombre d'invertébrés, de vertébrés et de mammifères a en-

traîné beaucoup de laboratoires de neurosciences à adopter de manière informelle quatre organismes « modèles » offrant tous la possibilité de faire des analyses et des manipulations génétiques. La majorité des gènes du génome humain (approximativement 84 %) sont exprimés dans le cerveau en développement et dans le cerveau adulte voir Figure 1.13A). Ceci est également vrai chez le ver nématode *Caenorhabditis elegans*, la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*, le poisson-zèbre *Danio rerio* et la souris *Mus musculus*, quatre espèces utilisées communément en génétique et de plus en plus utilisées en neuroscience. Bien que chacune de ces espèces présente des limitations, le fait de disposer de la totalité des séquences de leur génome facilite la recherche sur un grand nombre de questions en neuroscience, tant au niveau moléculaire qu'au niveau cellulaire, anatomique ou fonctionnel. Pour chacune de ces espèces, la richesse des informations génétiques et génomiques permet une manipulation sophistiquée de l'expression et de la fonction de gènes. Dès lors, une fois qu'un gène important pour le développement ou le fonctionnement du cerveau a été identifié, il peut être manipulé de façon spécifique. Chez le ver nématode, la mouche du vinaigre et le poisson-zèbre, des études de criblage à grande échelle d'animaux mutants dont le génome a été modifié de façon aléatoire par des mutagènes chimiques a permis de rechercher des changements structuraux et fonctionnels dans le développement (phénotype) et d'identifier les gènes liés à certains aspects spécifiques de l'architecture du cerveau ou au comportement. Des efforts similaires, bien que plus limités dans leur portée, ont identifié chez la souris des mutations spontanées ou induites qui perturbent le développement ou le fonctionnement du cerveau. En outre, les manipulations dont résultent ces animaux dits transgéniques permettent d'introduire, de muter ou de supprimer des gènes dans le génome (« knocked out ») en utilisant la capacité remarquable du génome à remplacer des gènes endogènes par de nouvelles séquences similaires. Cette capacité, dite recombinaison homologue, permet d'insérer à l'emplacement du gène normal de l'espèce hôte des construc-

tions d'ADN qui perturbent ou modifient l'expression de gènes spécifiques. Ces approches permettent d'évaluer les conséquences de l'élimination ou de la modification de fonction des gènes.

Certes, on continue d'étudier d'autres espèces. Certains crustacés comme l'écrevisse et le homard et certains insectes tels que la sauterelle et cafard ont été utiles pour établir les règles de base qui régissent le fonctionnement des circuits neuronaux. La grenouille chez les batraciens et le poulet chez les oiseaux continuent d'être d'une grande utilité pour les recherches sur les débuts du développement neural et, parmi les mammifères, le rat est utilisé à grande échelle pour les recherches neuropharmacologiques et comportementales sur les fonctions du cerveau adulte. Enfin, les primates non humains (et tout particulièrement le singe rhésus) offrent la possibilité d'étudier des fonctions cérébrales complexes, voisines de celles que présente le cerveau humain.

Cependant, aucune de ces espèces n'offre autant de souplesse pour les manipulations génétiques et génomiques que les quatre espèces citées préalablement et ayant contribué significativement à la compréhension que nous avons du cerveau humain.



Tailles estimées des génomes de l'homme et de plusieurs espèces modèles. Il convient de noter que le nombre de gènes dans le génome d'un organisme n'est pas en corrélation avec la complexité cellulaire ou organisationnelle ; le simple nématode *Caenorhabditis elegans*, par exemple, possède presque le même nombre de gènes que l'homme. Une grande partie de l'activité génétique dépend de facteurs de transcription qui contrôlent le moment et le degré d'expression d'un gène donné.

ou d'irradiation aux rayons X, et les phénotypes qui en résultent sont évalués. Les mutants dont les gènes sont orthologues aux gènes humains sont alors identifiés sur la base de phénotypes parallèles à ceux de l'humain.

Une alternative à la mutagenèse est le **génie génétique**, ou génétique «inverse». Cette approche est utilisée dans plusieurs espèces modèles; cependant, pour les neurosciences, les souris génétiquement modifiées sont devenues particulièrement importantes, car des mutations similaires à celles trouvées chez l'humain peuvent être effectuées dans les gènes orthologues de la souris (Figure 1.14A). Les techniques de génie génétique les plus couramment utilisées reposent sur l'introduction d'un nouveau gène dans le génome, soit dans des zygotes de souris nouvellement fécondés (on obtient ainsi des souris transgéniques), soit dans des cellules souches embryonnaires de souris (ES) (on obtient ainsi des souris «knock-out» et «knock-in»). Dans chaque cas, le génome murin est modifié de manière à ce que toutes les cellules de la souris portent le gène modifié et le transmettent à sa progéniture. Pour les souris transgéniques, le gène modifié s'insère au hasard dans le génome, tandis que pour les souris knock-in ou knock-out, le gène modifié est ciblé sur un site spécifique du génome.

Les souris transgéniques peuvent exprimer un gène de type sauvage ou mutant à des niveaux plus élevés sous le contrôle d'une séquence promotrice qui est soit largement activée, soit activée dans une classe cellulaire spécifique. Il est ainsi possible d'évaluer la fonction d'un gène particulier lorsqu'il est exprimé à des niveaux plus élevés ou dans des cellules autres que celles dans lesquelles il est généralement exprimé. Les souris transgéniques peuvent également exprimer une **protéine rapporteur**, généralement une protéine codée par un gène qui ne se trouve pas dans le génome de la souris. Les protéines rapporteuses transgéniques sont exprimées sous le contrôle d'une séquence promotrice qui est activée de manière sélective dans un sous-ensemble de cellules. Dans ces souris transgéniques rapporteuses (voir Figure 1.10D), des populations spécifiques de neurones ou de cellules gliales peuvent être identifiées sur la base de la détection de la nouvelle protéine rapporteuse. Ces protéines rapporteuses comprennent des enzymes bactériennes qui peuvent être visualisées à l'aide de techniques histochimiques ou des protéines fluorescentes endogènes provenant d'animaux marins.

Les souris knock-in et knock-out sont fabriquées par **recombinaison homologue**. Cette approche repose sur des mécanismes cellulaires endogènes de réplication et de réparation de l'ADN. Les ADN polymérases et les ligases peuvent intégrer une séquence d'ADN synthétique ciblée par des séquences 3' et 5' homologues dans une région spécifique du génome, substituant ainsi («recombinaison») la séquence d'ADN exogène (à une faible fréquence) à la séquence normalement présente à cet endroit. Les cellules ES qui ont subi une recombinaison homologue pour la séquence génétique ciblée sont ensuite injectées dans le blastocyste d'un embryon de souris in vitro nouvellement fécondé, où ces cellules por-

tant le gène recombiné homologue s'intègrent dans l'embryon en développement, y compris dans les cellules germinales (cellules embryonnaires qui donnent naissance aux précurseurs des ovules ou des spermatozoïdes). Un gène knock-out peut être une mutation «nulle» qui élimine la fonction de ce gène. Les gènes knock-in peuvent être des mutations ciblées qui se rapprochent des variantes de gènes causant des maladies, ou de nouveaux gènes exprimés dans des classes de cellules spécifiques qui n'expriment pas habituellement ce gène particulier.

Les souris knock-in et knock-out peuvent être conçues pour des **mutations conditionnelles** à l'aide du système Cre/lox, dans lequel une recombinase exogène reconnaît des séquences uniques d'excision de l'ADN (séquences loxP) qui sont introduites aux extrémités 5' et 3' d'un gène endogène et élimine la séquence intermédiaire (Figure 1.14B). Les séquences loxP ne se trouvent pas dans le génome des mammifères mais sont présentes dans les génomes des bactéries ciblées par certains virus. Les virus utilisent une enzyme unique de coupure de l'ADN, appelée **Cre recombinase** (Cre signifie Cause recombination), pour couper des morceaux d'ADN du génome bactérien, puis recombinaison les extrémités coupées. La recombinase Cre ne se trouve pas non plus dans le génome des vertébrés, de sorte que pour appliquer le système Cre/lox à des modèles murins, le gène codant pour la recombinase Cre doit d'abord être introduit dans le génome de la souris. L'insert Cre est conçu de telle sorte qu'il comporte des séquences d'ADN aux extrémités 5' et 3' qui sont homologues à un gène endogène de la souris. Au cours de la réplication mitotique de l'ADN, l'ADN Cre est recombiné dans le génome à ce locus et est ensuite exprimé sous le contrôle du promoteur et d'autres séquences régulatrices de ce gène. Avec l'expression de l'ADN Cre, la recombinase Cre qui en résulte s'engage dans les sites de liaison loxP et l'exon endogène intermédiaire ciblé pour l'élimination (la séquence dite floxée) est excisé. Dans le cadre d'un perfectionnement de cette technique, la recombinase Cre a été remaniée avec un récepteur d'œstrogène génétiquement modifié qui ne peut pas se lier à l'œstrogène endogène (le stéroïde gonadique) et ne peut être activé que par un produit chimique exogène (le tamoxifène), un analogue synthétique de l'œstrogène. Cette approche, appelée méthode Cre:ERT (ERT signifie œstrogène réorganisé pour l'activation du tamoxifène), permet un contrôle temporel de la recombinaison. Le tamoxifène est administré au moment du développement ou chez l'adulte où l'on souhaite évaluer la fonction du gène, et le gène cible est excisé ou activé par la recombinase Cre uniquement à ce moment-là.

Une approche encore plus récente du génie génétique utilise l'édition de l'ADN par CRISPR-Cas9, qui permet d'insérer des mutations spécifiques à dans des gènes ciblés (Figure 1.14C). CRISPR-Cas9 s'appuie sur une séquence guide d'ARN spécifique (ARNg) qui se combine à l'ARNc reconnu par l'enzyme bactérienne d'excision et de réparation de l'ADN Cas9. Ce complexe

ARN-enzyme clive l'ADN à l'endroit du génome reconnu par la séquence guide. Après l'excision par Cas9, l'ADN est réparé par jonction non homologue, ce qui produit une mutation par microdélétion. Il est également possible d'insérer une séquence d'ADN donneur après le clivage de Cas9 par un mécanisme similaire à la recombinaison homologue. L'édition de gènes CRISPR-Cas9 permet d'introduire efficacement une large gamme de mutations dans n'importe quel gène, y compris de multiples variantes associées à des maladies, du type de celles identifiées dans les analyses GWAS. Les conséquences de ces modifications peuvent ensuite être étudiées pour comprendre comment la mutation influence des phénotypes spécifiques chez ces souris génétiquement modifiées.

Malgré ces techniques remarquables, l'identification des gènes mutants responsables des maladies et du dysfonctionnement que des mutations spécifiques provoquent dans les neurones, les circuits neuronaux et les systèmes neuronaux s'est avérée beaucoup plus difficile que prévu. En effet, on ne sait toujours pas si les mutations nulles ciblées ou les mutations knock-in de variantes de maladies chez la souris constituent des modèles valables de maladies humaines. Les méthodes les plus récentes utilisent des cellules somatiques humaines (provenant de tissus adultes) qui ont été « reprogrammées » pour devenir des cellules souches (voir unité IV). Ces cellules souches pluripotentes induites peuvent ensuite recevoir l'instruction de produire des neurones ou des agrégats cérébraux (appelés **organoïdes**) dans des systèmes de culture cellulaire, offrent des approches alternatives pour évaluer certains aspects des fonctions des gènes associés à la maladie dans les cellules et les tissus dérivés de l'humain.

CONCEPT 1.5

Les circuits et systèmes neuronaux peuvent être analysés dans le cerveau humain

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 1.5.1 Évaluer l'utilité de l'observation de l'anatomie et de la physiologie du cerveau humain vivant.
- 1.5.2 Identifier les principales méthodes de visualisation de la structure et du fonctionnement du cerveau chez l'humain.
- 1.5.3 Discuter de la manière dont l'utilisation de l'imagerie cérébrale humaine contribue à l'étude des comportements typiques et pathologiques.

Imagerie du cerveau humain vivant

Jusqu'à la fin des années 1970, la plupart des connaissances sur la structure et la fonction du cerveau humain provenaient de l'analyse de spécimens humains post-mortem ou étaient déduites d'études animales. Si ces approches étaient instructives, les informations qu'elles fournissaient ne rendaient pas compte de la complexité structurelle du cerveau humain, et encore moins de sa physiologie. En outre, la plupart des corrélations anatomi-

ques et fonctionnelles étaient basées sur les conséquences de lésions cérébrales, ce qui soulevait des incertitudes supplémentaires : lorsqu'une partie d'un système complexe est endommagée, il est difficile d'être sûr que les déficits observés reflètent ce que fait cette partie, plutôt qu'une capacité nouvelle, quoique sous-optimale, du système altéré qui subsiste. L'avènement des techniques d'imagerie des détails anatomiques et fonctionnels du cerveau humain chez les personnes en bonne santé et chez celles qui présentent des lésions cérébrales causées par des traumatismes, des résections chirurgicales de tumeurs, des accidents vasculaires cérébraux et des maladies neurologiques ou psychiatriques a donné lieu à des observations qui confirment bon nombre des conclusions tirées de l'analyse des lésions post-mortem chez l'humain et des études sur les animaux. Outre la confirmation plus rigoureuse de conclusions plus anciennes, ces approches ont ouvert de nouvelles voies pour explorer la manière dont le cerveau remplit des fonctions complexes telles que le langage, la lecture, les mathématiques, la musique, etc. Parallèlement, l'imagerie du cerveau humain est devenue indispensable à l'étude de la pathologie cérébrale ainsi qu'à des fins de diagnostic clinique pour localiser les lésions, planifier les interventions chirurgicales et surveiller les changements neurodégénératifs. Ainsi, l'imagerie du cerveau humain est désormais une approche clé dans l'étude du cerveau humain.

Analyse mini-invasive des fonctions cérébrales humaines

Les méthodes d'étude du cerveau humain chez l'humain vivant varient en fonction de la technologie, du type d'information – physiologique, anatomique ou les deux – et de la résolution qu'il est possible d'obtenir. Une approche courante et peu invasive fournit des informations sur les changements généraux de l'activité électrique du cerveau en enregistrant à partir d'électrodes placées sans douleur sur la surface du cuir chevelu pour générer des signaux constituant l'**électroencéphalogramme (EEG)**. L'EEG est utilisé en clinique pour diagnostiquer les troubles convulsifs (épilepsie) et pour évaluer les problèmes de sommeil et d'éveil. Il constitue également une approche facile à administrer, bien que de faible résolution, pour cartographier l'activité cérébrale chez les humains de tous âges qui se comportent normalement. L'avantage de l'EEG est qu'il peut être enregistré à l'aide d'un équipement portable relativement petit et qu'il peut être réalisé sans la supervision d'un médecin ou d'un professionnel de la santé. Des méthodes ont été mises au point à l'aide d'un casque muni d'électrodes EEG du cuir chevelu placées dans un réseau spatial ordonné sur la tête afin d'obtenir une carte des changements de l'activité électrique dans le cerveau (Figure 1.15A). Cette approche, appelée analyse des **potentiels évoqués (PE)**, ne fait appel ni à la radioactivité (utilisée pour les scanners CT et PET ; voir les sections suivantes) ni à des champs magnétiques puissants

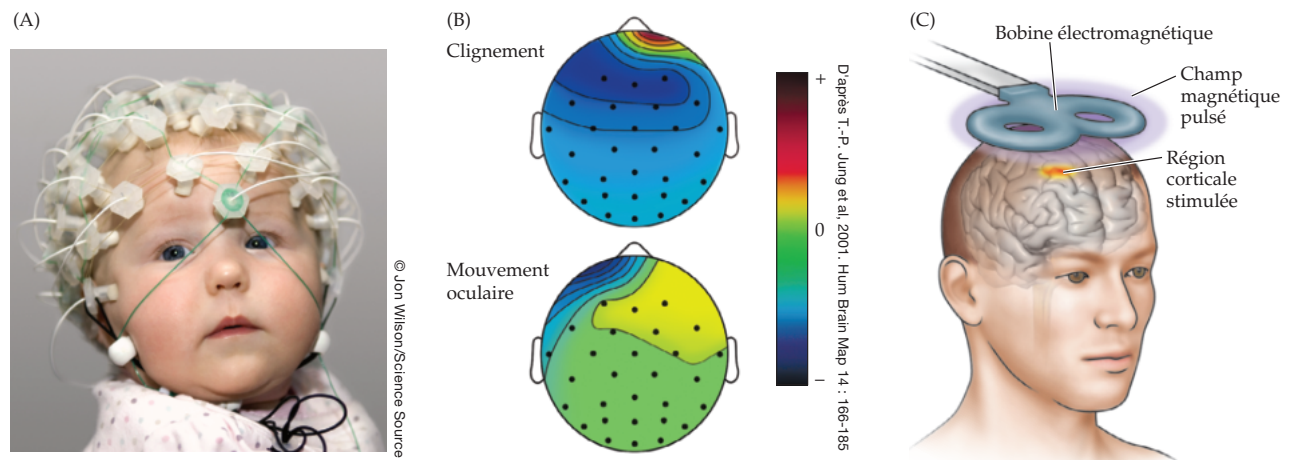


FIGURE 1.15 Analyse des fonctions cérébrales à l'aide d'approches neurophysiologiques non invasives.

(A) Enregistrement d'un potentiel évoqué (PE) chez un enfant éveillé et alerte. Le réseau d'électrodes du cuir chevelu dans le casque indique les emplacements d'enregistrement des traces électroencéphalographiques (EEG) individuelles. (B) L'intensité de la réponse de chacune des traces EEG enregistrées à chaque électrode individuelle dans la coiffe du cuir chevelu peut être comparée informatiquement pour générer une carte à faible résolution de l'activité corticale localisée. Les régions bleues indiquent les zones de réponses de faible intensité, tandis que les

régions jaunes et rouges indiquent les régions de réponses d'intensité plus élevée à un seul clignement des yeux (en haut) ou à un mouvement oculaire plus soutenu (en bas). (C) La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) repose sur un appareil portatif qui génère un champ magnétique basé sur le flux de courant à travers une bobine magnétique. L'appareil peut délivrer une impulsion de courant à la surface du cortex cérébral, provoquant une brève perturbation de l'activité électrique dans cette zone. La SMT est de plus en plus acceptée comme traitement clinique de la dépression et d'autres troubles de l'humeur, et elle est également utilisée pour évaluer le fonctionnement normal.

(utilisés pour l'IRM et l'IRMf, qui nécessitent un équipement lourd et spécialisé ainsi que d'importantes ressources informatiques). Au lieu de cela, l'activité électrique nette de chaque point du réseau d'électrodes du cuir chevelu est détectée, amplifiée et cartographiée numériquement en fonction de la position de chaque électrode sur la tête (Figure 1.15B). On peut présenter aux individus des stimuli sensoriels ou leur demander d'exécuter une tâche motrice, et les signaux EEG verrouillés dans le temps de chaque électrode collectrice peuvent alors être moyennés en fonction de la durée du stimulus ou du début de la tâche. Les PE peuvent être enregistrés chez les adultes comme chez les enfants, ce qui facilite l'analyse basée sur l'activité des changements développementaux et comportementaux. Ces analyses permettent, indirectement, une localisation générale pendant l'exécution de différentes tâches en examinant les différences antérieures-postérieures ou médio-latérales de l'activité EEG sur la surface cérébrale (voir Figure 1.15B). Bien que les PE ne permettent pas de définir des zones corticales spécifiques, et encore moins des structures plus profondes dans le cerveau, sa relative facilité d'utilisation permet de réaliser des expériences dans des laboratoires standard sur un large éventail d'individus.

Une approche non invasive permettant de modifier de manière transitoire (et inoffensive) l'activité cérébrale humaine locale, plutôt que de la cartographier, a été introduite à la fois dans la pratique clinique et dans la recherche physiologique et comportementale. La **stimulation magnétique transcrânienne (SMT)** (Figure 1.15C) utilise des impulsions magnétiques délivrées par un dispositif en forme de palette placé à différents endroits près du cuir chevelu. Lorsque les impulsions magnétiques sont délivrées localement de cette manière, l'activité du tissu cortical sous-jacent (et potentiellement des

structures plus profondes) est brièvement perturbée, ce qui entraîne une modification transitoire des performances comportementales. Cette « lésion » transitoire de l'activité ne cause aucun dommage détectable aux patients ou aux volontaires de recherche. La SMT permet d'établir une corrélation entre le rôle probable de vastes régions du cerveau (adjacentes à l'emplacement du stimulateur au-dessus de la tête) et des comportements spécifiques en cours. Elle est également potentiellement utile pour « réinitialiser » les schémas d'activité perturbés qui conduisent à des déficits comportementaux associés à des maladies cérébrales. En effet, elle est utilisée avec succès pour traiter certaines formes de dépression majeure ainsi que les migraines depuis près d'une décennie. D'autres applications thérapeutiques de la SMT font l'objet de recherches actives pour diverses affections neurologiques et neuropsychiatriques. La SMT a également été adaptée pour être utilisée dans des laboratoires non cliniques standard, souvent en combinaison avec l'analyse des PE, afin d'évaluer et de modifier les modèles d'activité typiques au cours de tâches comportementales complexes. Ainsi, la SMT permet de manipuler la fonction locale du cerveau humain afin de mieux comprendre les relations entre la structure, la physiologie et le comportement chez les individus normaux et ceux souffrant de divers troubles cérébraux.

Méthodes radiographiques pour l'imagerie cérébrale

Avec l'avènement de l'imagerie radiologique, qui a commencé à la fin des années 1800 (!), les tentatives d'utilisation des rayons X pour visualiser le cerveau humain n'ont connu, au mieux, qu'un succès modeste. Les tissus mous du cerveau offraient peu de contraste et

les images les plus utiles étaient celles du système vasculaire après injection de colorants opaques aux rayons X, une procédure assez invasive qui comportait des risques importants pour le patient. Ces limites ont radicalement changé dans les années 1970, lorsque la **tomographie assistée par ordinateur (TAO)** a ouvert une nouvelle ère dans l'imagerie non invasive, en utilisant l'irradiation X, des réseaux de détecteurs sensibles et la technologie de traitement informatique pour visualiser le cerveau vivant en trois dimensions. Le scanner utilise un faisceau étroit de rayons X et une rangée de détecteurs très sensibles placés de part et d'autre de la tête pour sonder de petites portions de tissu avec une exposition limitée aux rayonnements au cours d'une série d'impulsions brèves (Figure 1.16A). Pour former une image, le tube aux rayons X et les détecteurs tournent autour de la tête, recueillant des informations sur la radiodensité à partir de chaque orientation autour d'une tranche étroite. Les techniques de traitement informatique calculent ensuite la radiodensité de chaque point à l'intérieur du plan de coupe, produisant une image tomographique (du grec tomo, «coupe» ou «tranche»). Si la personne est déplacée lentement dans le scanner pendant que le tube aux rayons X tourne de cette manière, une matrice de radiodensité tridimensionnelle peut être créée, ce qui permet de calculer des images correspondant à des coupes sériées pour n'importe quel plan à travers le cerveau. La tomodensitométrie permet de distinguer facilement la matière grise de la matière blanche, de différencier assez bien les ventricules et de montrer de nombreuses autres structures cérébrales avec une résolution spatiale de plusieurs millimètres. Ainsi, les principales structures anatomiques peuvent être identifiées avec une confiance relative (Figure 1.16B) et les lésions peuvent être reconnues si elles se trouvent dans les limites de la résolution du scanner (quelques millimètres avec les techniques les plus récentes). La tomodensitométrie s'est avérée particulièrement précieuse pour certains diagnostics cliniques : les lésions cérébrales qui ne sont pas visibles avec les méthodes radiologiques standard, qui produisent des images unidimensionnelles à faible résolution, peuvent être résolues grâce à la tomodensitométrie. Par exemple, les lésions métastatiques dans le cerveau

(cellules tumorales qui migrent de leur origine vers des tissus cibles distaux) liées à une tumeur maligne dans un autre tissu peuvent être localisées de manière assez précise et peuvent être corrélées de manière plus définitive avec la perte fonctionnelle ainsi qu'avec la réponse ultérieure aux traitements chimiothérapeutiques, radio-logiques ou chirurgicaux (Figure 1.16C). La tomodensitométrie reste un outil de diagnostic précieux ; cependant, son utilisation dans la recherche fondamentale sur le cerveau d'individus sains est limitée en raison des risques d'exposition inutile aux radiations et de la résolution relativement faible de la structure cérébrale.

Des signaux radioactifs ont été utilisés avec une méthode différente pour imager la physiologie dynamique du cerveau humain chez des individus effectuant des tâches comportementales. La **tomographie par émission de positrons**, ou TEP, repose sur la capa-

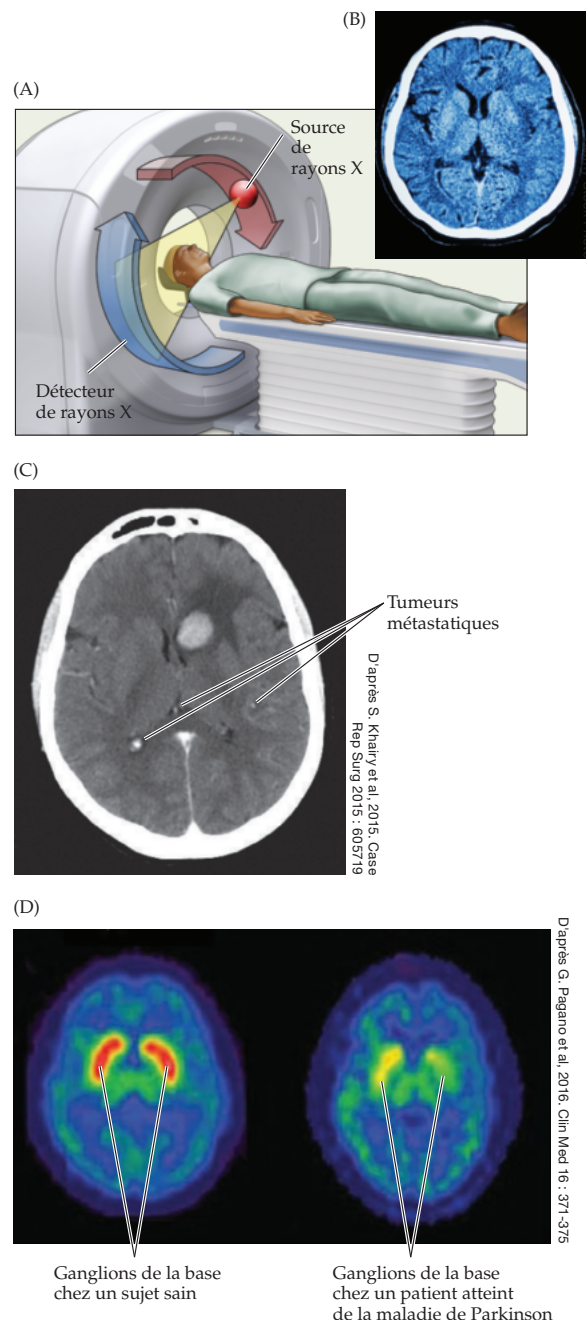


FIGURE 1.16 Approches radiologiques pour l'imagerie du cerveau humain vivant. (A) En tomographie informatisée (CT), la source de rayons X et le détecteur sont déplacés autour de la tête de l'individu. (B) Coupe CT horizontale d'un cerveau adulte typique. (C) Tomodensitométrie d'un individu présentant plusieurs sites d'une tumeur cérébrale métastatique (taches blanches dans la matière grise corticale et la matière blanche). Les tomogrammes sont très utiles pour détecter les lésions cérébrales dont la densité tissulaire est différente de celle du tissu cérébral normal. (D) Tomographie par émission de positrons (TEP) d'un individu normal (à gauche) auquel on a injecté un isotope radiomarqué d'un analogue métabolique du neurotransmetteur dopamine, qui est absorbé par les cellules des ganglions de la base (régions rouges focales). Un patient atteint de la maladie de Parkinson à qui l'on a injecté le même isotope radiomarqué (à droite) présente une diminution de la localisation de la dopamine due à la maladie.

cité des cellules hautement actives de tout organe à utiliser des métabolites spécifiques pour répondre aux exigences d'une fonction transitoirement accrue. Dans le cadre de la TEP, un individu reçoit une injection intraveineuse d'un métabolite radiomarqué qui sera absorbé par les cellules actives et émettra un signal radioactif qui pourra être détecté par des senseurs spécialisés. L'augmentation régionale transitoire de l'absorption et de l'émission pendant la désintégration du composé radiomarqué peut être associée à une augmentation locale de la fonction. Les personnes auxquelles on a injecté la sonde métabolite radiomarquée et qui sont placées dans un scanner TEP peuvent être soumises à des tâches comportementales. La variation régionale de l'absorption de la sonde (souvent un analogue du glucose radiomarqué qui peut détecter une augmentation locale du métabolisme cellulaire) pendant l'exécution d'une tâche peut être mesurée et reportée sur une image du cerveau obtenue par tomodensitométrie ou par IRM (voir la section suivante) pour en déduire la localisation fonctionnelle. La TEP peut également être

utilisée pour détecter les différences de fonction cérébrale dans plusieurs maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson, où l'absorption d'un analogue métabolique radiomarqué de la dopamine (dont la disponibilité est réduite dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Parkinson) peut être comparée à celle des personnes non atteintes de la maladie (Figure 1.16D). L'utilité de la cartographie physiologique dynamique et de la spécificité moléculaire que permet la TEP est contrebalancée par les exigences techniques et les risques qu'elle comporte. Les ligands radiomarqués pour la TEP doivent être synthétisés immédiatement avant le balayage (en raison de leur décroissance radioactive rapide), ce qui nécessite un cyclotron à proximité. En outre, l'instrumentation de détection et les risques liés à l'injection de radioligands limitent la faisabilité de la TEP chez les individus normaux ainsi que chez les patients atteints de maladies connues. Néanmoins, avant le développement d'approches d'imagerie fonctionnelle moins invasives, l'imagerie TEP a fourni certaines des preuves les plus

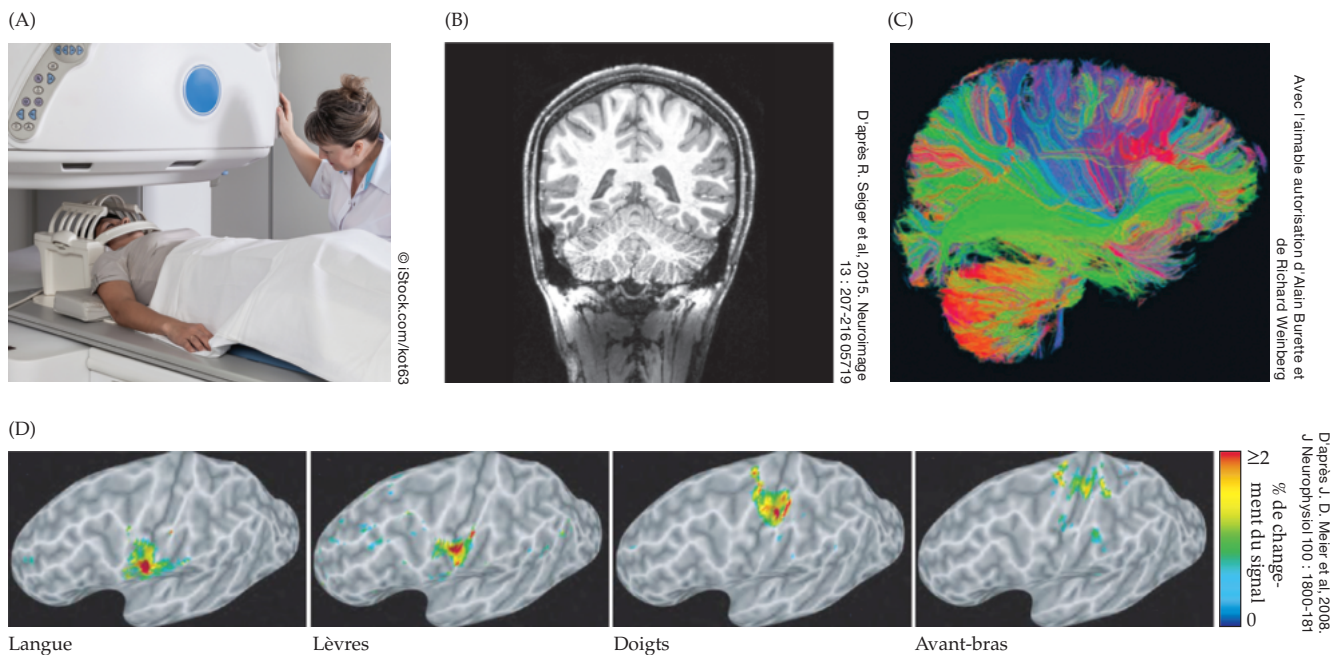


FIGURE 1.17 Imagerie par résonance magnétique anatomique et fonctionnelle. (A) Le scanner IRM est doté d'une porte d'entrée pour la tête de l'individu (ou toute autre région du corps à imager). Une bobine magnétique est placée autour de la tête pour activer et enregistrer le signal de résonance magnétique. Des écrans numériques, des lunettes de réalité virtuelle ou des écouteurs peuvent être utilisés pour présenter des stimuli visuels ou auditifs. (B) Image IRM montrant la matière blanche du cortex cérébral en blanc et la matière grise en gris, générée par une méthode d'imagerie qui détecte les changements dans la distribution des molécules d'eau dans différents tissus sur la base de leurs propriétés magnétiques. (C) L'imagerie du tenseur de diffusion (ITD), une variante de l'IRM, identifie les principales voies axonales dans le cerveau en détectant des similitudes dans la direction des molécules d'eau dans des régions spécifiques du champ magnétique. Ces informations sont ensuite assemblées dans une image qui indique le degré d'alignement des molécules d'eau dans le tissu. Les molécules alignées au maximum (représentées dans des couleurs différentes, en fonction des

directions partagées) définissent les régions où se trouvent les principaux trajets d'axones dans la substance blanche corticale et dans d'autres régions du cerveau. (D) Cartographie IRMf de l'activation physiologique dans les cortex moteurs et sensoriels humains pendant les mouvements de différentes parties du corps. L'activité focale, exprimée en pourcentage de changement par rapport au repos (échelle à l'extrême droite), est indiquée en couleurs allant du bleu (pas de changement) au rouge (changement maximal) sur une image IRM de la surface latérale du cerveau d'un seul individu. Le cortex moteur se trouve à gauche du grand sillon central (le sillon profond au milieu de chaque image) et le cortex sensoriel se trouve à droite. L'activation corticale motrice et sensorielle est cartographiée de manière topographique, et l'activation focale pour chaque partie du corps (en rouge; montrant le pourcentage maximal de changement par rapport à l'état de repos) change du ventral, où le visage (langue et lèvres) est représenté, vers le dorsal, où les doigts puis l'avant-bras sont représentés lorsqu'il est demandé à cet individu de bouger chaque partie de son corps.

convaincantes de différences régionales dans l'activation du cerveau qui ont confirmé ou étendu les déductions des analyses des lésions post-mortem chez les personnes souffrant de lésions cérébrales.

Imagerie par résonance magnétique

La compréhension de la structure et de la fonction du cerveau humain chez les individus normaux et les personnes atteintes d'une maladie cérébrale a fait un grand pas en avant dans les années 1980 avec le développement de l'**imagerie par résonance magnétique (IRM)** pour les applications biomédicales. Contrairement à la tomodesitométrie, l'IRM s'appuie sur la physique des mouvements atomiques relativement bénins intrinsèques au tissu cérébral, plutôt que sur l'exposition aux rayons X ou l'injection de composés radioactifs pour visualiser le cerveau. Les noyaux de certains atomes agissent comme des aimants en rotation. S'ils sont placés dans un champ magnétique puissant, ces atomes s'alignent sur le champ et tournent à une fréquence qui dépend de l'intensité du champ. Si une brève impulsion de radiofréquence synchronisée à la fréquence de rotation des atomes est appliquée, les atomes sont désalignés par rapport au champ et émettent ensuite de l'énergie de manière oscillatoire en se réalignant progressivement par rapport au champ. L'intensité du signal émis dépend du nombre de noyaux atomiques affectés par ce processus. Ces oscillations peuvent être enregistrées par des détecteurs sensibles et les enregistrements peuvent être analysés par calcul pour générer des images tridimensionnelles à haute résolution de tissus vivants.

Dans un scanner IRM (Figure 1.17A), le champ magnétique est légèrement déformé en imposant des gradients magnétiques le long de trois axes spatiaux différents, de sorte que seuls les noyaux situés à certains endroits sont accordés à la fréquence du détecteur à un moment donné. Presque tous les scanners IRM utilisent des détecteurs réglés sur les fréquences radio des noyaux d'hydrogène en rotation dans les molécules d'eau, créant ainsi des images basées sur la distribution de l'eau dans les différents tissus (Figure 1.17B). L'innocuité (il n'y a pas de rayonnement à haute énergie), le caractère non invasif (aucun colorant n'est injecté) et la polyvalence (applicable à des individus dans diverses conditions) ont fait de l'IRM la technique de choix pour l'imagerie de la structure cérébrale, en particulier chez les individus sans maladie cérébrale connue, chez qui les risques par rapport aux avantages de méthodes plus invasives restent incertains. Le champ magnétique et les impulsions de radiofréquence utilisés dans le scanner sont inoffensifs (bien que les objets ferromagnétiques dans ou à proximité du scanner posent un problème de sécurité).

L'IRM peut être utilisée de diverses manières pour générer différentes vues anatomiques d'un cerveau vivant. En modifiant les paramètres de balayage, il est possible de générer des images basées sur une grande variété de mécanismes de contraste différents. On obtient ainsi des images remarquablement détaillées

qui montrent les caractéristiques structurelles du cerveau humain (voir Figure 1.17B) et, pour plusieurs conditions cliniques importantes, la présence d'une pathologie. Un autre avantage est que, comme les tomodesitogrammes mais avec une bien meilleure résolution, les données IRM de chaque individu représentent l'équivalent d'une image du «cerveau entier» en trois dimensions. Des logiciels ont été mis au point pour qu'à partir d'un scan détaillé, il soit possible de créer des vues détaillées dans tous les plans cardinaux de coupe du cerveau (voir la Figure A1 en annexe), ainsi que des rendus tridimensionnels de volumes, tels que ceux de la surface corticale ou des ventricules intracérébraux.

L'alignement des champs magnétiques des molécules d'eau dans les voies axonales permet également de visualiser les voies axonales à l'aide d'une variante de l'IRM appelée **imagerie du tenseur de diffusion (ITD)** (Figure 1.17C). La DTI peut établir des différences dans la connectivité des principales voies axonales, ce qui permet d'étudier les personnes atteintes de troubles génétiques entraînant des altérations majeures des projections axonales (voir Applications cliniques, chapitre 23). Des paramètres supplémentaires peuvent générer des images dans lesquelles la matière grise et la matière blanche sont relativement invisibles, alors que la vascularisation du cerveau ressort avec des détails précis. Ainsi, les variantes de l'IRM permettent de visualiser clairement et en toute sécurité la neuroanatomie humaine, y compris les régions corticales cérébrales, certaines structures sous-corticales, les voies axonales et la vascularisation cérébrale.

Imagerie cérébrale fonctionnelle

L'imagerie de fonctions spécifiques du cerveau est devenue possible grâce au développement de techniques de détection des changements locaux du métabolisme cérébral ou du flux sanguin, qui peuvent être mesurés par des scanners détectant les changements de champs magnétiques. Pour économiser l'énergie, le cerveau contrôle son flux sanguin de manière à ce que les neurones actifs ayant des besoins métaboliques relativement élevés reçoivent plus d'oxygène et de nutriments que les neurones relativement inactifs. Deux approches non invasives (par rapport à des options beaucoup plus invasives telles que la TEP) sont apparues pour évaluer les différences régionales d'activité dans le cerveau, soit au cours de tâches comportementales spécifiques chez des individus normaux, soit chez des personnes souffrant de maladies cérébrales. La première (et la plus couramment utilisée) est l'**imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)**. L'IRMf présente tous les avantages de sécurité énumérés pour l'imagerie par IRM structurelle et peut être réalisée à l'aide des mêmes scanners. Actuellement considérée comme l'approche la plus sûre pour l'imagerie de l'activité corrélée au comportement dans le cerveau vivant, l'IRMf peut être réalisée avec une résolution spatiale suffisante pour que des régions cérébrales distinctes puissent être associées à

des comportements spécifiques. Toutefois, comme les signaux IRMf reposent sur une moyenne temporelle, cette approche manque de résolution temporelle.

L'IRMf repose sur le fait que l'hémoglobine présente dans le sang déforme légèrement les propriétés de résonance magnétique des noyaux d'hydrogène qui se trouvent à proximité. L'importance de la distorsion magnétique varie selon que l'hémoglobine est liée ou non à l'oxygène, ce qui fournit un signal dynamique dans les régions du cerveau où le flux sanguin et l'utilisation de l'oxygène augmentent. Lorsqu'une zone cérébrale est activée par une tâche spécifique, elle commence à utiliser plus d'oxygène et, en quelques secondes, le réseau microvasculaire cérébral réagit en augmentant le flux de sang riche en oxygène vers la zone active. Ces changements dans la concentration d'oxygène et le flux sanguin entraînent des variations localisées du signal de résonance magnétique en **fonction du niveau d'oxygénation du sang (BOLD: Blood oxygenation level dependent)**. Ces fluctuations sont analysées à l'aide de techniques de traitement de l'image pour produire des cartes des régions cérébrales actives pendant l'exécution de mouvements ou de tâches spécifiques (Figure 1.17D). Comme l'IRMf utilise des signaux intrinsèques au cerveau, il n'est pas nécessaire d'injecter des traceurs et des observations répétées peuvent être effectuées sur le même individu au cours de la même séance de balayage ou au cours de plusieurs séances, ce qui constitue un avantage majeur par rapport à des méthodes d'imagerie telles que la TEP. La résolution spatiale (2 à 3 mm) et la résolution temporelle (quelques secondes) de l'IRMf sont supérieures à celles de la TEP et peuvent être combinées avec les images structurales générées par l'IRM à l'aide de méthodes informatiques

et statistiques. Son utilisation s'étend de la caractérisation clinique des changements fonctionnels dans des états pathologiques tels que la dépression, aux réseaux de régions cérébrales actives chez des individus sains effectuant des comportements complexes, typiquement humains, tels que le langage. La nécessité d'établir une moyenne des signaux IRMf sur plusieurs secondes, ainsi que les hypothèses statistiques nécessaires pour faire correspondre des cerveaux individuels très variables à des modèles neuroanatomiques normalisés, imposent certaines limites importantes, mais celles-ci n'ont pas réduit l'utilisation de l'IRMf pour l'étude de l'activation fonctionnelle des régions cérébrales lors de l'exécution d'un large éventail de comportements, ainsi que des changements dans l'activité cérébrale associés à de multiples maladies cérébrales.

La deuxième approche non invasive qui a émergé pour évaluer les différences régionales dans l'activité cérébrale est la **magnétoencéphalographie (MEG)**. La MEG a une meilleure résolution temporelle que l'IRMf et est donc parfois utilisée pour cartographier les changements de la fonction cérébrale avec une résolution de l'ordre de la milliseconde dans des tâches nécessitant un traitement hautement dynamique, plutôt qu'avec la résolution temporelle inférieure de l'ordre de la seconde offerte par l'IRMf. La résolution spatiale comparative plus faible de la MEG limite toutefois son utilité dans de nombreuses évaluations de la structure et de la fonction. Comme son nom l'indique, la MEG enregistre les conséquences magnétiques de l'activité électrique du cerveau plutôt que les signaux électriques eux-mêmes. Pour l'enregistrement MEG, un réseau de détecteurs individuels appelés SQUID (dispositifs d'interférence quantique supraconducteurs) est disposé

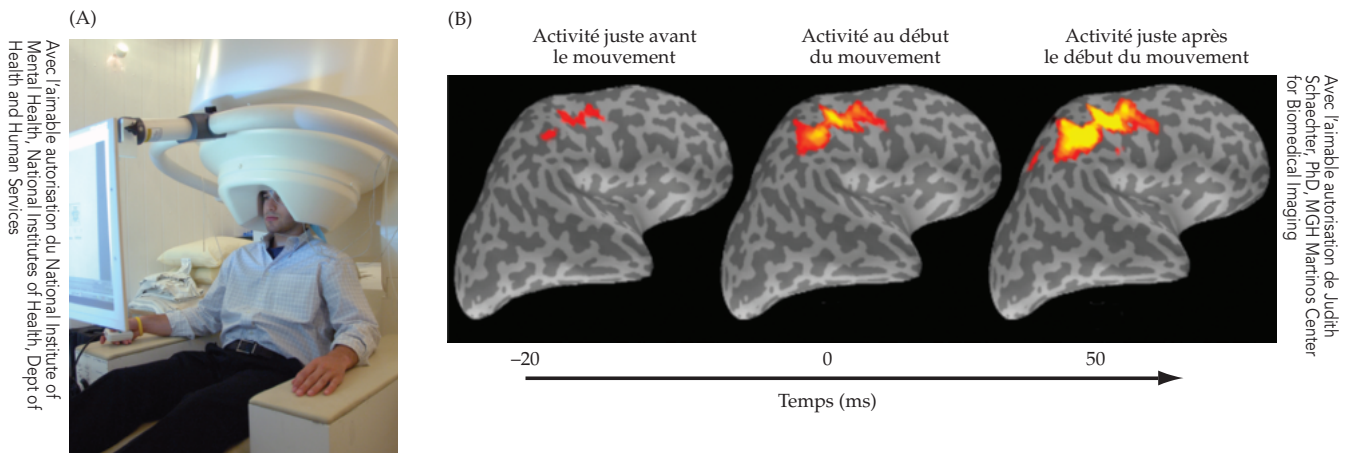


FIGURE 1.18 La magnétoencéphalographie (MEG) offre une meilleure résolution temporelle que l'IRMf (A). L'individu est équipé d'un casque comprenant plusieurs détecteurs magnétiques (un réseau SQUID) et est ensuite placé dans un biomagnétomètre (la grande structure cylindrique) qui peut amplifier les petites variations locales de l'orientation ou de l'intensité du champ magnétique qui indiquent des variations temporelles rapides du flux de courant dans les ensembles de neurones. La MEG, comme l'IRM et l'IRMf, est non invasive. (B) La résolution temporelle de la MEG permet une résolution en millisecondes de l'activité électrique dans le cerveau humain

avant, pendant et après l'exécution d'une variété de tâches (affichée en couleur sur une IRM structurale du même cerveau qui a été « gonflée » pour révéler le cortex plié en sillons et en fissures). Dans ce cas, un chiffre a été déplacé en réponse à un indice sensoriel spécifique. Il y avait une certaine activité « anticipatoire » dans la région des cortex somatosensoriel et moteur où le chiffre était représenté. Lorsque le mouvement a commencé, cette activité de base a augmenté de sorte qu'une région plus large des cortex somatosensoriel et moteur a été activée. Au fur et à mesure que le mouvement se déroulait, l'activité augmentait pendant la durée de la performance.

sous forme de casque et installé sur l'individu. La personne est ensuite placée dans un scanner biomagnétique qui amplifie les signaux détectés par chaque SQUID pour reconstruire une image (Figure 1.18). Ainsi, contrairement à l'EEG, la MEG détecte des sources indépendantes de flux de courant, sans référence à d'autres courants. Les signaux magnétiques détectés par les enregistrements MEG sont locaux et la résolution peut être aussi précise que quelques millimètres autour de l'origine du signal, ce qui est suffisant pour une localisation de base, mais pas aussi précis que l'IRMf. Il est donc possible de détecter une activité électrique dynamique dans le cerveau avec une résolution temporelle qui se rapproche des événements clés de la signalisation électrique neuronale (c'est-à-dire les potentiels d'action et les potentiels synaptiques) et d'identifier l'emplacement général de la source de cette activité dans le cerveau.

Ces signaux, comme les signaux de résolution beaucoup plus faible recueillis à partir de l'EEG à l'aide des PE, fournissent une carte des sources de courant dans le cerveau, en utilisant des points de référence (généralement les oreilles et le nez) pour créer un espace tridimensionnel. Grâce à sa résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde (ou même plus rapide) et à sa résolution spatiale, la MEG peut être utilisée pour évaluer les changements de l'activité locale au fil du temps chez des individus effectuant une variété de tâches discrètes et rapides. Cela permet de comparer l'activité de base avant le début de la tâche, les changements au cours de l'exécution de la tâche et l'activité après la fin de la tâche (voir Figure 1.18). En outre, la MEG peut être utilisée pour cartographier les caractéristiques temporelles ainsi que la localisation cérébrale des foyers épileptiques, ce qui réduit la nécessité de cartographier les électrodes de surface du cerveau par voie intrachirurgicale. Bien que la MEG ait une résolution spatiale raisonnable, les cartes MEG seules manquent souvent de détails anatomiques suffisants pour certaines applications. C'est pourquoi la MEG est souvent associée à l'IRM structurelle (voir Figure 1.17B), une combinaison appelée **imagerie des sources magnétiques** ou **MSI**.

En résumé, l'utilisation de méthodes modernes d'imagerie structurelle et fonctionnelle a révolutionné les neurosciences humaines. Il est désormais possible d'obtenir des images du cerveau en développement au fur et à mesure de sa croissance et de son évolution, ainsi que du cerveau vivant en action, en évaluant l'activité cérébrale à la fois chez des individus normaux et chez des individus souffrant de troubles neurologiques.

Analyser un comportement complexe

De nombreuses avancées dans les neurosciences modernes ont consisté à réduire la complexité du cerveau à des composants plus facilement analysables – cellules, circuits, gènes et molécules. Néanmoins, les fonctions cérébrales plus complexes, en particulier celles qui semblent particulièrement humaines, comme la perception, le langage, les émotions, la mémoire et la

conscience, restent un défi et un sujet de curiosité fondamentale pour les neuroscientifiques contemporains. Depuis une quarantaine d'années, un nouveau domaine, **les neurosciences cognitives**, a vu le jour et se consacre spécifiquement à la compréhension de ces questions (voir l'unité V). Les neurosciences cognitives s'intéressent aux comportements humains et à leur représentation structurelle et fonctionnelle sous-jacente dans le cerveau humain. Une grande partie des neurosciences cognitives se concentre sur les comportements humains analysés chez une variété d'individus normaux ainsi que chez des patients souffrant de troubles cérébraux. Néanmoins, les modèles animaux – en particulier les primates non humains – peuvent également être utilisés pour mieux comprendre les comportements complexes et les circuits et systèmes neuronaux qui les sous-tendent. Ces analyses fournissent des évaluations complémentaires des questions clés en neurosciences cognitives. Une approche des neurosciences cognitives consiste à concevoir et à valider des tâches comportementales spécifiques qui évaluent quantitativement le traitement d'informations complexes et le comportement chez l'humain ou les animaux modèles. Ces tâches peuvent être utilisées chez l'humain et analysées en fonction des réponses correctes ou incorrectes, du nombre d'essais nécessaires pour apprendre la tâche ou du temps de réaction entre la présentation d'un stimulus et la réponse de l'individu. Le développement de ces tâches peut également faire appel à une série de modèles statistiques qui saisissent des aspects plus subtils du comportement.

Les neurosciences cognitives ont élargi leur champ d'action en combinant ces approches comportementales sophistiquées avec l'imagerie fonctionnelle du cerveau humain. Bon nombre des tâches comportementales complexes qui sondent les fonctions cognitives humaines peuvent être adaptées à pour être présentées lorsque l'individu porte un casque EEG ou est placé dans un scanner IRM. En utilisant ces approches combinées, les chercheurs peuvent évaluer les régions du cerveau qui sont actives lorsque les individus s'engagent dans des tâches qui impliquent le langage, les mathématiques, la musique, l'esthétique, et même la pensée abstraite et les évaluations sociales. Des tâches comportementales soigneusement élaborées peuvent également être utilisées pour étudier la pathologie fonctionnelle de troubles neurologiques complexes qui compromettent la cognition, tels que la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et la dépression. Bien qu'il reste encore un long chemin à parcourir, ces approches de plus en plus puissantes commencent à démêler les aspects les plus complexes du comportement humain et de sa relation avec les circuits et les systèmes neuronaux.

Résumé

La structure et la fonction du cerveau peuvent être comprises à plusieurs niveaux en fonction des questions auxquelles il faut répondre et des approches techniques utilisées. Le fondement de toutes les neurosciences

repose sur la reconnaissance du fait que les neurones et les cellules gliales sont les unités structurales et fonctionnelles essentielles d'un système nerveux. L'organisation des neurones et des cellules gliales en circuits neuronaux qui relaient l'information d'un neurone à l'autre par le biais de connexions synaptiques fournit le substrat nécessaire au traitement d'aspects spécifiques de l'information sensorielle, motrice et cognitive. L'agrégation de ces circuits en systèmes neuronaux, dont les composants sont souvent répartis dans plusieurs régions du cerveau ainsi que dans des régions distinctes du corps, permet une analyse plus complexe de l'information. La caractérisation physiologique des neurones et de la glie dans les circuits et systèmes neuronaux, en particulier l'analyse détaillée des propriétés électriques des neurones individuels, peut être enregistrée à l'aide d'électrodes placées à proximité ou insérées à l'intérieur de la cellule. Ces enregistrements permettent de mieux comprendre la nature dynamique des cartes sensorielles, des commandes motrices et de l'intégration d'informations complexes pour guider le comportement. L'analyse génétique, rendue possible par la disponibilité de la séquence complète du génome humain ainsi que de séquences similaires dans des

modèles animaux, a commencé à fournir un aperçu des instructions génétiques nécessaires pour générer des neurones et des cellules gliales, les assembler en un système nerveux et maintenir leur fonction. Pour mieux comprendre les capacités complexes du cerveau humain, des méthodes d'imagerie peu invasives et non invasives peuvent être utilisées chez l'humain vivant. L'imagerie non invasive peut être utilisée chez les personnes souffrant de lésions ou de maladies cérébrales pour répondre aux questions sur la manière dont les fonctions cérébrales perturbées sous-tendent les altérations du comportement et pour diagnostiquer des maladies cérébrales spécifiques. Ces méthodes peuvent aider à intégrer les observations des modèles animaux et des analyses post-mortem humaines à la structure et à la fonction du cerveau humain vivant. Parmi les objectifs qui restent à atteindre, il faut comprendre comment les phénomènes génétiques moléculaires de base sont liés aux fonctions des cellules, des circuits et des systèmes; comprendre comment ces processus se dérèglent dans les maladies neurologiques et psychiatriques; et comprendre les fonctions cognitives particulièrement complexes du cerveau qui font de nous des êtres humains.



■ Lectures complémentaires

Revues

- Baker, M. (2014) Gene editing at CRISPR speed. *Nat. Biotechnol.* 32: 347–355.
- Dennis, C., R. Gallagher et P. Campbell (Eds.) (2001) Special issue on the human genome. *Nature* 409: 745–964.
- Ferriera, F.R.M., Nogueira, M.I., et J. DeFelipe (2014) The influence of James and Darwin on Cajal and his research into the neuron theory and evolution of the nervous system. *Front. Neuroanat.* 8:1.
- Jasny, B. R. et D. Kennedy (eds.) (2001) Special issue on the human genome. *Science* 291: 1153.
- Kim, H. et J.-S. Kim (2014) A guide to genome engineering with programmable nucleases. *Nat. Rev. Genet.* 5: 321–334.
- Kravitz, A. V. et al. (2010) Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466: 622–626.
- Navarrete, M., et A. Araque (2014) The Cajal school and the physiological role of astrocytes: a way of thinking. *Front. Neuroanat.* 8: 33.
- Negi, S.K. et C. Guda (2017) Global gene expression profiling of healthy human brain and its application in studying neurological disorders. *Sci. Rep.* 7: 897.

- Ohki, K. et al. (2005) Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro-architecture in visual cortex. *Nature* 433: 597–603.
- Raichle, M. E. (1994) Images of the mind: Studies with modern imaging techniques. *Annu. Rev. Psychol.* 45: 333–356.
- Shepherd, G.M. et S.D. Erulkar (1997) Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends Neurosci.* 20: 385–392.
- Wheless, J. W. et al. (2004) Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *Neurologist* 10: 138–153.
- Zhang, F. et al. (2011) The microbial opsin family of optogenetic tools. *Cell* 147: 1446–1457.

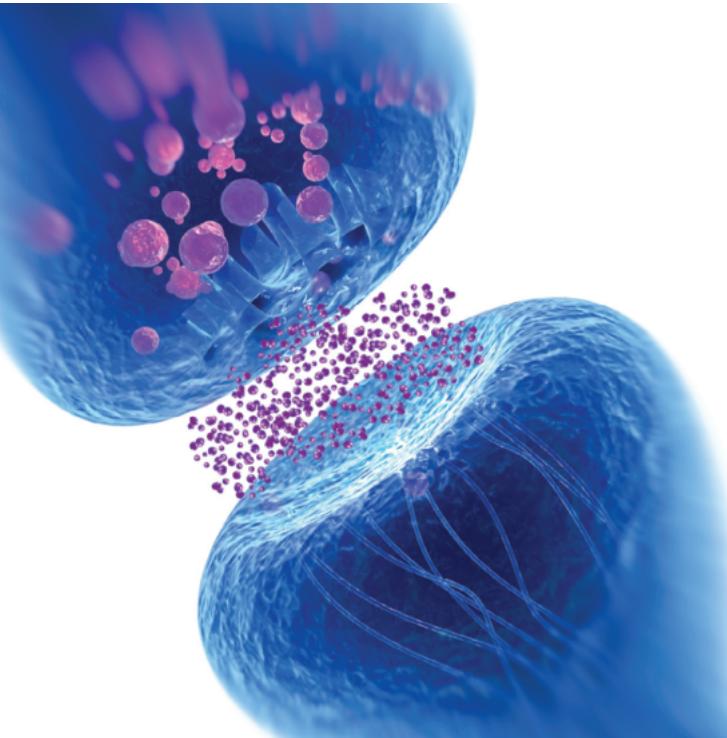
Ouvrages

- Brodal, P. (2010) *The Central Nervous System: Structure and Function*, 4th Edition. New York: Oxford University Press.
- Gibson, G. et S. Muse (2009) *A Primer of Genome Science*, 3rd Edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates/Oxford University Press.

- Huettel, S. A., A. W. Song et G. McCarthy (2009) *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 2nd Edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates/Oxford University Press.
- Oldendorf, W. et W. Oldendorf, Jr. (1988) *Basics of Magnetic Resonance Imaging*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- Peters, A., S. L. Palay et H. de F. Webster (1991) *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3rd Edition. New York: Oxford University Press.
- Posner, M. I. et M. E. Raichle (1997) *Images of Mind*, 2nd Edition. New York: W. H. Freeman.
- Purves, D. et al. (2013) *Principles of Cognitive Neuroscience*, 2nd Edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates/Oxford University Press.
- Ramón y Cajal, S. (1990) *New Ideas on the Structure of the Nervous System in Man and Vertebrates*. (Transl. by N. Swanson and L. W. Swanson.) Cambridge, MA: MIT Press.
- Ropper, A. H. et N. Samuels (2009) *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 9th Edition. New York: McGraw-Hill Medical.
- Schild, H. (1990) *MRI Made Easy (...Well, Almost)*. Berlin: H. Heineman.
- Schoonover, C. (2010) *Portraits of the Mind: Visualizing the Brain from Antiquity to the 21st Century*. New York: Abrams.
- Shepherd, G. M. (1991) *Foundations of the Neuron Doctrine*. History of Neuroscience Series, no. 6. Oxford, UK: Oxford University Press.

PARTIE I

Les signaux nerveux



Avec l'aimable autorisation d'Alain Burette et de Richard Weinberg.

Le cerveau possède de remarquables compétences pour capter, coordonner et propager les informations relatives au corps et à son environnement. Ces informations doivent être traitées en quelques millisecondes, mais elles peuvent aussi être emmagasinées sous forme de souvenirs qui durent des années. Pour ce faire, les neurones du système nerveux central et périphérique élaborent des signaux chimiques et électriques hautement perfectionnés.

Cette partie décrit ces signaux et explique comment ils sont produits. Elle explique comment un type particulier de signal électrique, le potentiel d'action, permet la propagation des informations sur toute la longueur d'une cellule nerveuse et comment d'autres types de signaux, électriques et chimiques, prennent naissance au niveau des connexions synaptiques. Les synapses permettent le transfert des informations par les liaisons qu'elles établissent entre les neurones, formant ainsi les circuits dont dépendent les traitements de l'information neurale. Elle décrit enfin les processus complexes de signalisation biochimique dont les neurones sont le siège. La connaissance de ces formes fondamentales de signalisation neuronale est à la base de la compréhension des fonctions de plus haut niveau abordées dans le reste de cet ouvrage.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui donnent aux neurones leurs aptitudes exceptionnelles à émettre des signaux sont aussi la cible de processus pathologiques compromettant le bon fonctionnement du système nerveux, mais aussi la cible des nombreuses drogues pharmacologiques, parmi lesquelles les anesthésiques. Une bonne maîtrise de la biologie moléculaire et cellulaire des neurones est donc indispensable pour aborder l'étude des maladies du cerveau et pour mettre au point de nouvelles formes de diagnostic et de traitement de ces troubles, hélas, trop fréquents.

- CHAPITRE 2 **Les signaux électriques des cellules nerveuses**
- CHAPITRE 3 **La perméabilité membranaire dépendant du voltage**
- CHAPITRE 4 **Canaux ioniques et transporteurs**
- CHAPITRE 5 **Transmission synaptique**
- CHAPITRE 6 **Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs**
- CHAPITRE 7 **Signalisation moléculaire dans les neurones**
- CHAPITRE 8 **La plasticité synaptique**

Page précédente :

Structure d'une synapse chimique dans le cortex cérébral.
Une terminaison présynaptique (en haut) forme une synapse avec une épine dendritique du neurone postsynaptique (en bas). Les couleurs indiquent les différents organites que l'on trouve à l'intérieur de ces structures.

Les signaux électriques des cellules nerveuses

Vue d'ensemble

Les cellules nerveuses sont à l'origine de signaux électriques qui transmettent des informations. Bien que les neurones ne soient pas intrinsèquement de bons conducteurs de l'électricité, ils ont perfectionné des mécanismes d'émission de signaux électriques fondés sur des flux d'ions au travers de leur membrane plasmique. D'ordinaire, l'intérieur des neurones est à un potentiel négatif, appelé potentiel de repos, que l'on peut mesurer en enregistrant le voltage entre l'intérieur et l'extérieur des cellules nerveuses. Le potentiel d'action est un signal électrique qui abolit momentanément le potentiel de repos négatif et rend positif le potentiel transmembranaire. Les potentiels d'action se propagent le long des axones et transmettent les informations d'un endroit à un autre du système nerveux. D'autres types de signaux électriques sont produits par l'activation des contacts synaptiques entre neurones et par l'action de formes diverses d'énergie extérieure sur les neurones sensoriels. Tous ces signaux électriques ont pour origine des flux d'ions à travers des canaux ioniques responsables d'une dus à la perméabilité sélective de la membrane des cellules nerveuses à différents ions et à la distribution non uniforme de ces ions de part et d'autre de cette membrane produite par des transporteurs actifs.

CONCEPT 2.1 Les cellules nerveuses génèrent des signaux électriques pour coder l'information

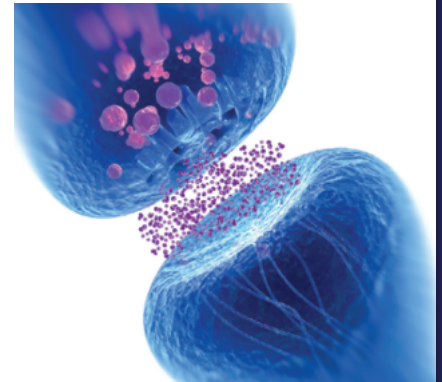
OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 2.1.1 Énumérer les principaux types de signaux électriques utilisés pour traiter l'information dans le cerveau.
- 2.1.2 Décrire les propriétés qui différencient ces signaux électriques les uns des autres.

Types de signaux électriques neuronaux

Les neurones utilisent différents types de signaux électriques pour coder et transmettre les informations. La meilleure façon d'observer ces signaux est d'utiliser une micro-électrode intracellulaire pour enregistrer le potentiel électrique existant entre les deux côtés de la membrane plasmique du neurone. Une micro-électrode type est un tube de verre que l'on étire jusqu'à obtention d'une pointe extrêmement fine (l'orifice faisant moins de 1 μm de diamètre) et que l'on remplit d'un liquide bon conducteur de l'électricité, tel qu'une solution saline concentrée. On peut alors relier ce liquide conducteur à un voltmètre, un oscilloscope par exemple, et enregistrer le voltage transmembranaire de la cellule nerveuse.

Le premier type de phénomène électrique peut s'observer dès que la micro-électrode traverse la membrane du neurone. À son entrée dans la cellule, elle enregistre un potentiel négatif. Ceci indique qu'au repos, la cellule a les moyens de créer une différence de potentiel constante entre les deux faces de sa membrane. Cette différence de potentiel, dite **potentiel de repos de la membrane**, dépend du type de neurone étudié, mais est toujours bien inférieure à un volt (la valeur typique va de -40 à -90 mV).



CONCEPTS CLÉS

- 2.1 Les cellules nerveuses génèrent des signaux électriques pour coder l'information
- 2.2 Les signaux électriques neuronaux peuvent être transmis sur de longues distances
- 2.3 Les mouvements ioniques produisent des signaux électriques
- 2.4 Les forces électriques et chimiques créent des potentiels membranaires
- 2.5 Les ions potassium génèrent le potentiel membranaire de repos
- 2.6 Plusieurs types de perméabilité peuvent générer des signaux électriques
- 2.7 Les potentiels d'action résultent de changements séquentiels dans la perméabilité au sodium et au potassium

Les neurones encodent l'information sous forme de signaux électriques qui résultent de modifications transitoires du potentiel de repos de la membrane. Les **potentiels de récepteur** sont dus à l'excitation des neurones sensoriels par des stimuli externes tels que la lumière, le bruit, la chaleur. Une stimulation tactile de la peau, par exemple, excite des corpuscules de Pacini associés à des neurones récepteurs qui détectent les perturbations mécaniques de la peau. Ces neurones répondent à la stimulation tactile par un potentiel de récepteur, qui modifie le potentiel de membrane durant une fraction de seconde (Figure 2.1A). Ces modifications transitoires de potentiel constituent la première étape de l'élaboration par le système somesthésique d'une sensation de vibration de la peau (un chatouillement) (Chapitre 9). D'autres neurones sensoriels présentent des potentiels de récepteur similaires, lors de la transduction des signaux sensoriels (Deuxième partie).

Un autre type de signal électrique s'observe au niveau des contacts synaptiques lors des communica-

tions entre neurones. L'activation de ces synapses produit des **potentiels synaptiques**, grâce auxquels s'opère le transfert de l'information d'un neurone à un autre. L'exemple qu'en donne la figure 2.1B montre que l'activation d'une terminaison synaptique contactant un neurone pyramidal de l'hippocampe induit une brève variation du potentiel de repos de la membrane de ce neurone. C'est par l'intermédiaire de potentiels synaptiques que se transmettent les informations dans les circuits complexes du système nerveux central ou périphérique (voir Chapitre 5).

Enfin, les neurones génèrent un signal électrique particulier qui se propage le long des axones. Ces signaux électriques sont les **potentiels d'action**, encore appelés influx nerveux ou potentiels de pointe (en anglais, *spikes*). La figure 2.1C donne un exemple d'un potentiel d'action enregistré dans l'axone d'un motoneurone spinal. Les potentiels d'action sont responsables de la transmission d'informations sur de longues distances et permettent au système nerveux de transmettre l'information aux tissus cibles comme le muscle strié squelettique.

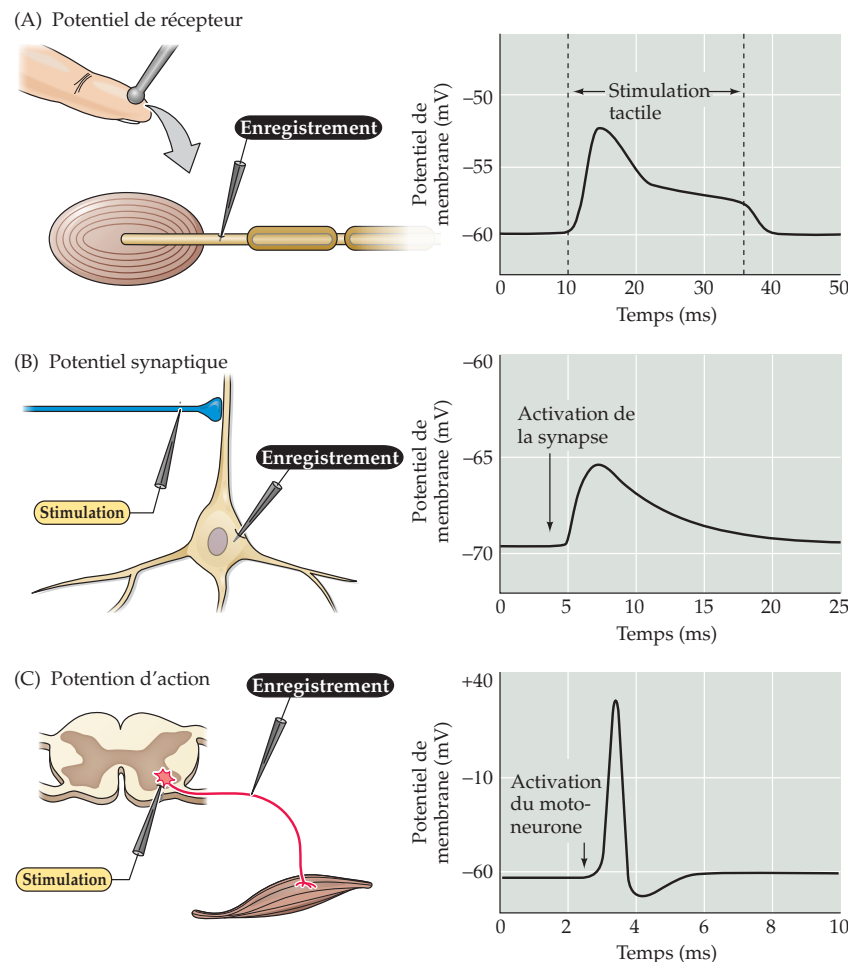


FIGURE 2.1 Types de signaux électriques neuronaux. Dans chaque cas, on utilise des micro-électrodes pour mesurer les changements du potentiel de membrane au cours des signaux représentés. (A) Un attouchement léger déclenche un potentiel de récepteur dans un corpuscule de Pacini de la peau. (B) L'activation d'un contact synaptique au niveau d'un neurone pyramidal de l'hippocampe provoque un potentiel synaptique. (C) La stimulation d'un motoneurone spinal provoque un potentiel d'action transmis par son axone.

Signaux électriques actifs et passifs

Une façon de déclencher un potentiel d'action consiste à faire passer un courant électrique à travers la membrane du neurone. Dans des conditions normales, ce courant provient de potentiels de récepteur ou de potentiels synaptiques. Au laboratoire, toutefois, on obtient facilement un courant adéquat en insérant dans le neurone une seconde micro-électrode et en la reliant à une pile (Figure 2.2A). Si le courant ainsi délivré a comme effet de rendre le potentiel de membrane plus négatif (**hyperpolarisation**), il ne se passe rien de bien extraordinaire. Le potentiel de membrane change tout simplement en proportion de l'intensité du courant injecté (partie supérieure centrale de la figure 2.2B). Des réponses hyperpolarisantes de ce genre n'exigent des neurones aucune propriété particulière et on les qualifie de réponses électriques passives. On constate un phénomène beaucoup plus intéressant si l'on injecte un courant de polarité opposée, rendant le potentiel de membrane de la cellule nerveuse plus positif que le potentiel de repos (**dépolarisation**). Dans ce cas, à un niveau critique du potentiel de membrane appelé **potentiel seuil**, il y a

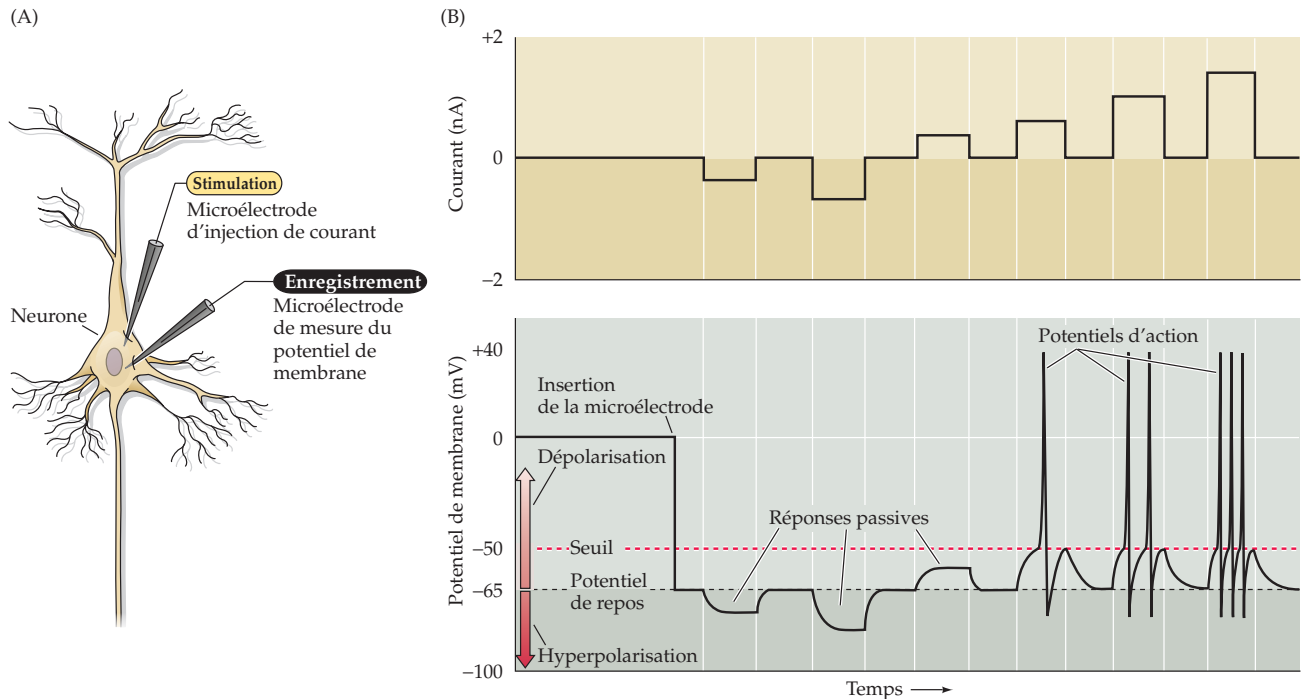


FIGURE 2.2 Enregistrement des signaux électriques passifs et actifs d'une cellule nerveuse. (A) Deux microélectrodes sont insérées dans un neurone ; l'une mesure le potentiel de membrane, tandis que l'autre injecte du courant dans le neurone. (B) L'insertion de la micro-électrode d'enregistrement fait apparaître un potentiel négatif, le potentiel de repos de la membrane. L'injection de courant par la seconde micro-électrode modifie le potentiel de membrane

du neurone. Des échelons de courant hyperpolarisant ne produisent que des modifications passives du potentiel de membrane. Des courants dépolarisants qui amènent le potentiel de membrane au niveau du seuil ou au-dessus, déclenchent, en plus, des potentiels d'action. Les potentiels d'action sont des réponses actives, au sens où ils sont produits par des changements de perméabilité de la membrane neuronique.

émission d'un potentiel d'action (voir la partie droite de la figure 2.2 B).

Le potentiel d'action est une réponse active produite par le neurone. Il se traduit par un changement bref (1 ms) du potentiel transmembranaire qui, de négatif, devient positif. Les potentiels d'action sont considérés comme des réponses actives parce qu'ils sont générés par des changements sélectifs de la perméabilité de la membrane neuronale. Il est important de remarquer que l'amplitude du potentiel d'action est indépendante de l'intensité du courant qui le déclenche ; en d'autres termes, de forts courants ne déclenchent pas des potentiels d'action plus grands. On dit, par conséquent, que les potentiels d'action d'un neurone sont des phénomènes par *tout ou rien* : ils surviennent complètement ou pas du tout. Si l'intensité ou la durée du courant de stimulation est suffisamment augmentée, plusieurs potentiels d'action sont émis, comme on le voit, à droite de la figure 2.2B, dans les réponses à trois intensités différentes du courant stimulant. L'intensité d'un stimulus est donc codée par la fréquence des potentiels d'action et non par leur amplitude. On a ici affaire à un phénomène complètement différent des potentiels de récepteur, dont l'amplitude varie en fonction de l'intensité du stimulus sensoriel, ou des potentiels synaptiques, dont l'amplitude dépend du nombre de synapses activées et du niveau préalable d'activité synaptique.

CONCEPT 2.2

Les signaux électriques neuronaux peuvent être transmis sur de longues distances

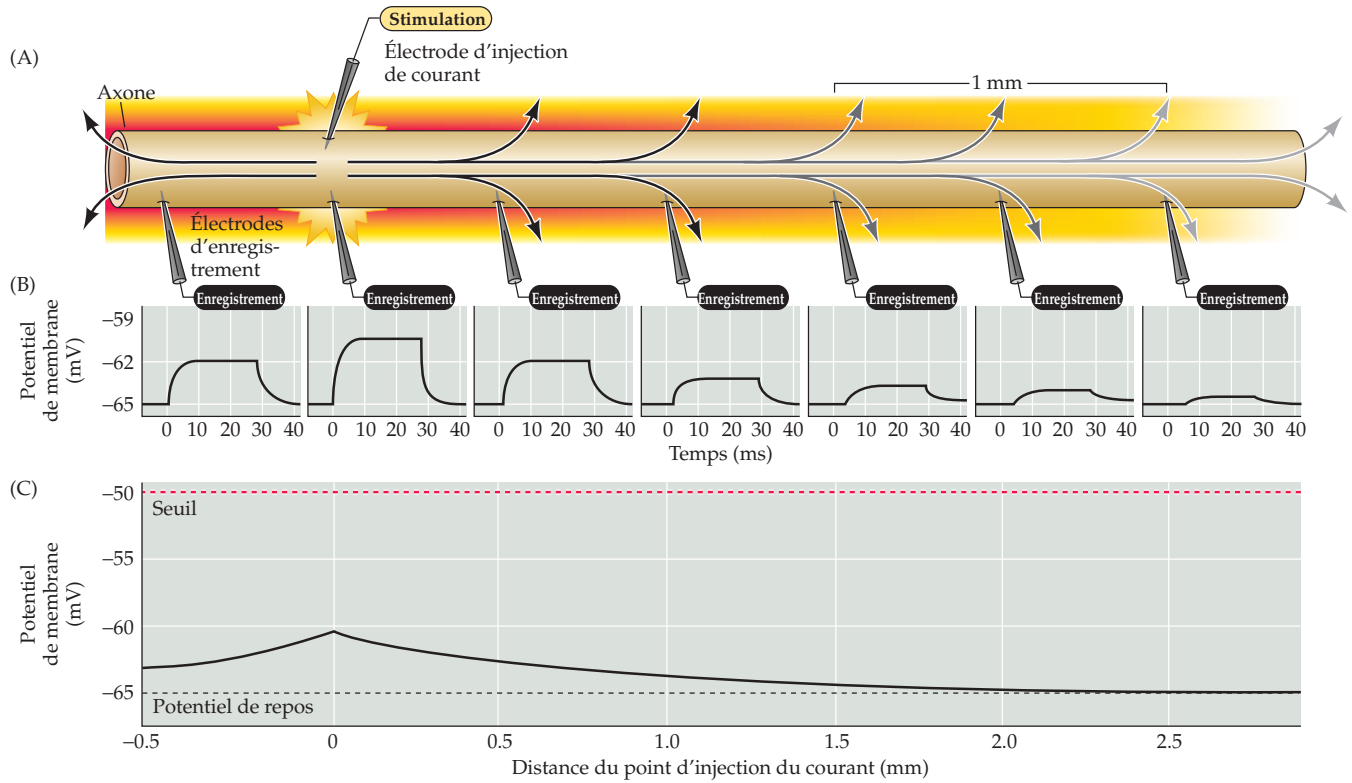
OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 2.2.1** Expliquer la différence entre la circulation passive et la circulation active du courant dans un neurone.
- 2.2.2** Expliquer l'importance de la circulation active du courant pour la propagation de l'information dans les longs axones des neurones.

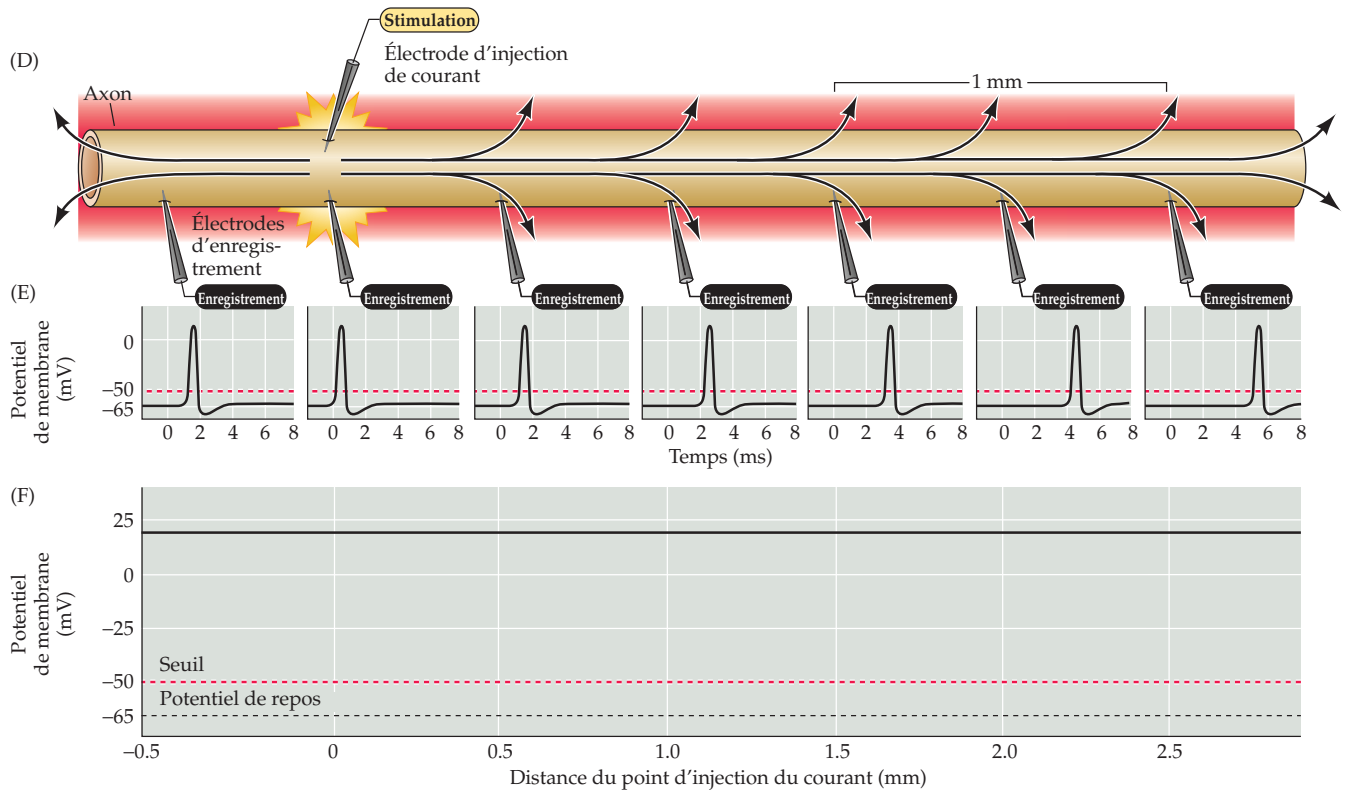
Transmission des signaux électriques passifs sur de faibles distances

L'utilisation de signaux électriques par les neurones, comme on utilise la conduction de l'électricité par câble pour transporter énergie ou information, leur pose une série de problèmes questions de génie électrique. La difficulté principale vient de ce que leurs axones, qui peuvent être très longs (un neurone moteur de la moelle peut faire un mètre de long, voire davantage), ne sont pas de bons conducteurs de l'électricité. Bien qu'un neurone et un câble soient tous les deux capables de conduire l'électricité de manière passive, les propriétés électriques du neurone sont très médiocres par rapport à celles d'un câble, même des plus ordinaires. On peut déterminer les propriétés électriques passives de

LA CONDUCTION PASSIVE S'ATTÉNUE AVEC LA DISTANCE



LA CONDUCTION ACTIVE MAINTIEN LE SIGNAL EN FONCTION DE LA DISTANCE



◀ **FIGURE 2.3 Conduction passive et active du courant dans un axone.** (A) Dispositif expérimental pour observer la conduction locale d'un courant électrique par l'axone. Une électrode de stimulation produit un changement sous-liminaire du potentiel de membrane, changement qui s'étend passivement le long de l'axone. (B) Potentiels enregistrés aux endroits indiqués par les micro-électrodes. L'amplitude de la variation de potentiel s'atténue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du point d'injection du courant. (C) Relation entre l'amplitude des potentiels enregistrés et la distance. (D) Si on répète l'expérience en A avec un courant supraliminaire, une réponse active, le potentiel d'action, apparaît. (E) Les potentiels d'action sont enregistrés aux positions indiquées par les micro-électrodes. Le potentiel d'action garde une amplitude constante sur toute la longueur de l'axone, mais il apparaît avec un délai d'autant plus long que la distance parcourue est grande. (F) Relation constante entre l'amplitude du potentiel d'action (ligne continue) et la distance parcourue. (D'après Hodgkin et Rushton, 1946. *Proc R Soc Lond B* 133: 444-478.)

l'axone d'une cellule nerveuse en mesurant la variation de voltage qui résulte du passage d'un échelon de courant à travers la membrane de l'axone (Figure 2.3A et Encadré 2A). Si l'échelon de courant n'a pas l'intensité nécessaire pour déclencher un potentiel d'action, l'amplitude de la variation de potentiel qu'il provoque décroît exponentiellement avec la distance par rapport à l'endroit d'injection du courant (Figure 2.3B). Typiquement, le potentiel tombe à une faible fraction de sa valeur initiale, à quelques millimètres du site d'injection (Figure 2.3C). Cette diminution progressive de la variation de potentiel induite provient de ce que la membrane de l'axone laisse fuir le courant injecté. Il s'ensuit que plus on s'éloigne, moins il y a de courant disponible pour faire changer le potentiel de membrane (Encadré 2C). Ainsi les fuites de la membrane axonique empêchent-elles une transmission passive efficace, sauf dans les plus courts des axones (de longueur égale ou inférieure à 1 mm). Pour pallier cette insuffisance, les neurones ont développé un système d'amplification qui leur permet de propager des signaux électriques à

grande distance en dépit de leurs mauvaises propriétés électriques.

Transmission des potentiels d'action sur de longues distances

La capacité du potentiel d'action à amplifier la propagation des signaux électriques peut être mise en évidence si l'on répète l'expérience de la figure 2.3A avec un échelon de courant dépolarisant d'intensité suffisante pour déclencher un potentiel d'action, la différence de résultat est spectaculaire (Figure 2.3D). Il se produit alors sur toute la longueur de l'axone, qui peut faire jusqu'à un mètre ou davantage, un potentiel d'action ne présentant pas d'affaiblissement (Figure 2.3E). Le fait que le signal électrique se propage sans décrétement (Figure 2.3F) montre que la conduction active du signal via un potentiel d'action est très efficace et remédie efficacement aux fuites inhérentes à la membrane.

Les potentiels d'action jouent un rôle fondamental dans le transfert d'informations au sein du système nerveux et sont la cible de nombreux traitements cliniques, notamment l'anesthésie (voir Applications cliniques). Il est donc indispensable de bien comprendre comment les ces signaux électriques prennent naissance. Chose remarquable, tous les signaux électriques neuroniques mentionnés ci-dessus relèvent de mécanismes similaires, qui dépendent de mouvements d'ions à travers la membrane. Le reste de ce chapitre traite la question fondamentale de la façon dont les cellules nerveuses utilisent les ions pour produire des potentiels électriques. Le chapitre 3 examine les moyens par lesquels les potentiels d'action sont produits et comment ces signaux apportent une solution au problème de la conduction électrique à longue distance dans les cellules nerveuses. Le chapitre 4 décrit les propriétés des molécules membranaires – canaux et transporteurs – responsables de la production des signaux électriques. Enfin, les chapitres 5 à 8 considèrent comment se fait la transmission de ces signaux électriques entre neurones au niveau des contacts synaptiques.

■ Applications cliniques

Anesthésie et signalisation électrique neuronale

L'anesthésie est une partie essentielle de la pratique clinique et se réfère à des procédures qui réduisent la sensibilité pendant les interventions chirurgicales, le plus souvent pour atténuer la douleur (voir chapitre 13) ou pour créer un état d'inconscience. Les médicaments qui produisent l'anesthésie sont appelés anesthésiques, et ces agents agissent

habituellement en interférant avec les mécanismes de signalisation électrique des neurones. Il existe trois grandes catégories d'anesthésie.

La forme la plus légère d'anesthésie, l'anesthésie locale, est utilisée pour prévenir la sensation de douleur dans des territoires localisés du corps. Les anesthésiques locaux, comme la procaine et la lidocaïne,

bloquent la propagation du potentiel d'action le long des nerfs périphériques (Figure A) en bloquant les canaux Na^+ impliqués dans la genèse du potentiel d'action (voir chapitre 4). Cela entraîne une perte de perception sensorielle. L'anesthésie locale peut être très limitée dans son champ d'action en raison de l'application topique d'anesthésiques locaux sur

■ Applications cliniques (suite)

(ou par injection dans) le tissu cible. L'exemple le plus répandu d'anesthésie locale est peut-être l'injection de procaine dans la mandibule pour bloquer la conduction de potentiels d'action dans le nerf alvéolaire inférieur, prévenant ainsi la sensation de douleur dans une partie de la bouche pendant les procédures dentaires.

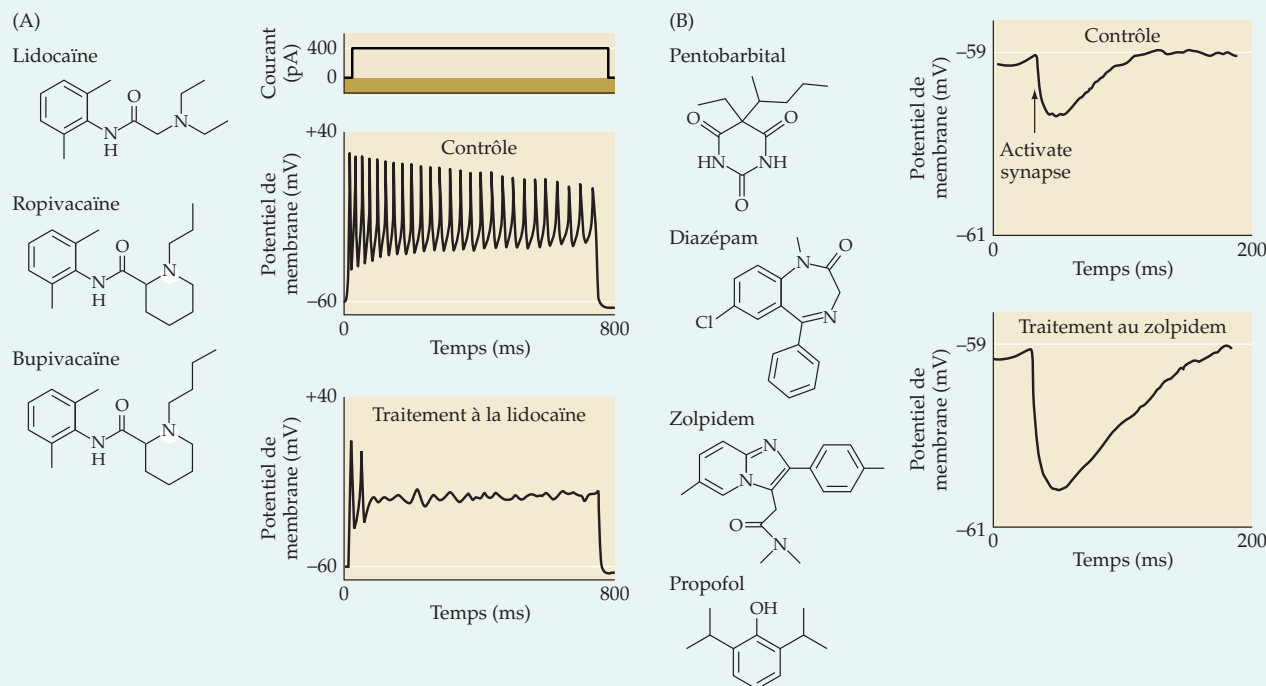
L'anesthésie régionale désensibilise une plus grande région du corps et est typiquement produite en injectant des anesthésiques locaux près de la moelle épinière pour prévenir la sensation de douleur dans la région où l'intervention chirurgicale sera effectuée. Par exemple, plus de 50 % des femmes qui accouchent dans les hôpitaux américains ont des anesthésiques locaux injectés dans l'espace épidural de leur canal rachidien pour prévenir la douleur pelvienne associée au travail. Bien que les patients sous anesthésie régionale restent conscients, ils reçoivent parfois en

plus un sédatif (aussi appelé tranquillisant) pour réduire l'anxiété ou induire le sommeil. De nombreux sédatifs augmentent l'activité des récepteurs GABA postsynaptiques présents dans la plupart des synapses inhibitrices (voir chapitre 6) et le renforcement de l'inhibition synaptique qui en résulte réduit l'activité neuronale et entraîne vraisemblablement une sédation (Figure B) (voir chapitre 5). Les barbituriques, dont le pentobarbital, constituent une classe de sédatifs. En raison de leurs propriétés d'accoutumance et de leur létalité à fortes doses, les barbituriques ont été largement remplacés par les benzodiazépines. La benzodiazépine la plus connue est le diazépam, plus communément appelé valium. Un composé apparenté est le zolpidem, un sédatif imidazopyridine qui est également utilisé comme agent hypnotique pour induire le sommeil. Le propofol est un autre type de sédatif

qui agit principalement en améliorant l'activité des récepteurs GABA, bien qu'il bloque aussi les canaux Na^+ d'une manière semblable à celle des anesthésiques locaux. Une surdose de propofol et de benzodiazépines a causé la mort du musicien populaire Michael Jackson.

L'anesthésie générale provoque une perte de conscience, une absence de sensation et un relâchement musculaire. Elle est utilisée pour les interventions chirurgicales majeures, telles que celles de longue durée et/ou impliquant une perte importante de sang. Les anesthésiques généraux peuvent être injectés dans le système circulatoire (anesthésiques intraveineux, Figure C) ou inhalés par le système respiratoire (anesthésiques par inhalation, Figure D).

L'anesthésie générale peut être induite par l'injection de doses plus élevées de certains des agents sédatifs décrits ci-dessus qui agissent sur



(A) À gauche : structures chimiques des anesthésiques locaux procaine et lidocaïne. A droite : une impulsion de courant dépolarisant (en haut) évoque ordinairement un train de potentiels d'action (contrôle, centre) dans un neurone sensoriel du ganglion de la racine dorsale. Le traitement à la lidocaïne (en bas) réduit considérablement la capacité du neurone à générer des potentiels d'action (d'après Scholz, 2002. *Br J Anaesth* 89 : 52-61.)

(B) A gauche : sédatifs qui agissent sur les récepteurs GABA du cerveau. A droite : les potentiels postsynaptiques au niveau d'une synapse inhibitrice entre un interneurone et un neurone pyramidal dans l'hippocampe sont renforcés par le traitement au zolpidem. (D'après Thomson *et al.*, 2000. *Eur J Neurosci* 12 : 425-436.)

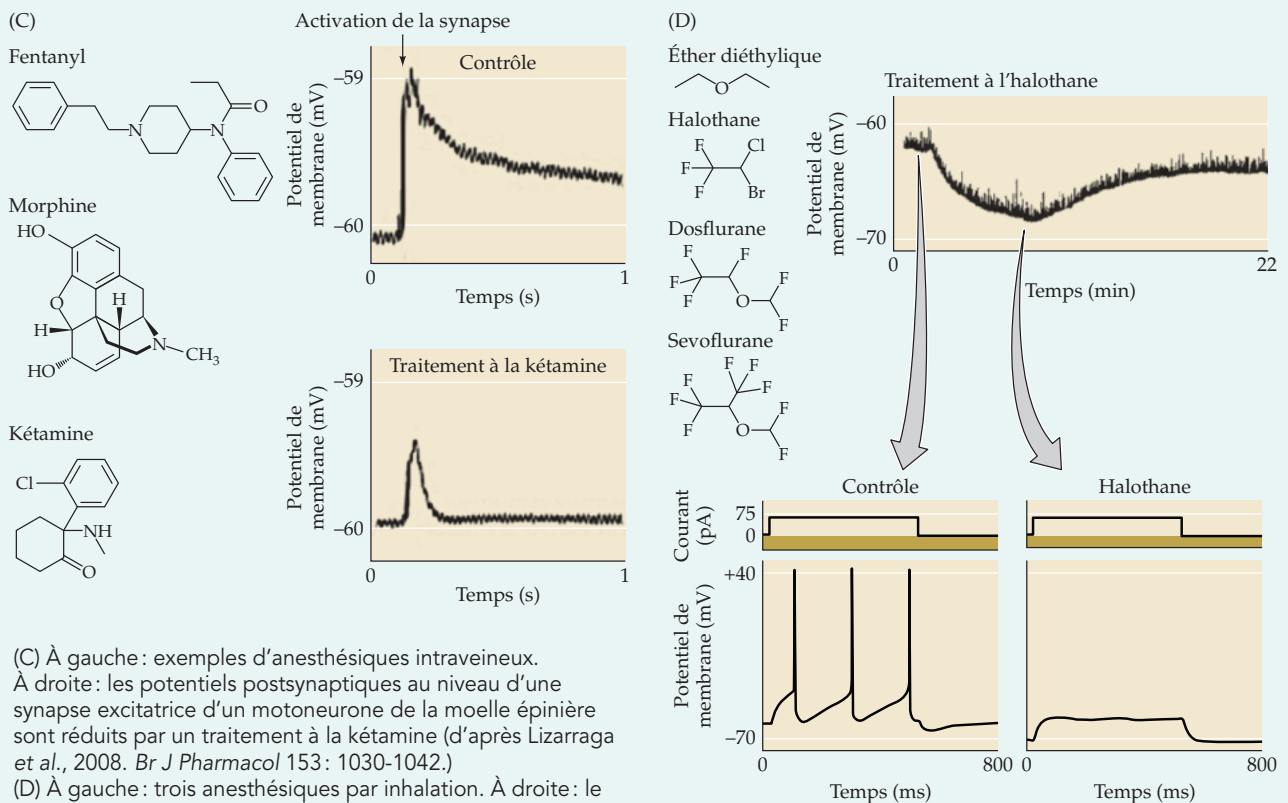
■ Applications cliniques (suite)

les récepteurs synaptiques du GABA. Comme ces agents ne préviennent pas la sensation de douleur, ils sont souvent administrés en même temps que des analgésiques, comme le fentanyl, qui soulagent la douleur en agissant sur les récepteurs des peptides opiacés (voir chapitre 6) des voies périphériques et centrales de la douleur (voir chapitre 13). Les récepteurs aux opiacés à action prolongée sont utilisés pour l'analgésie postopératoire ; l'exemple le plus connu de ces médicaments est la morphine. Un autre anesthésique intraveineux est la kétamine, un médicament qui bloque les récepteurs du glutamate de type NMDA que l'on trouve à de nombreuses synapses excitatrices (Figure C) (voir Chapitre 6) mais qui fonctionne aussi sur les récepteurs

GABA et opiacés. On peut supposer que la réduction de la transmission synaptique excitatrice qui en résulte est à la base de l'action anesthésique de la kétamine. L'utilisation de la kétamine est limitée par ses divers effets secondaires, y compris la production d'hallucinations. Les anesthésiques par inhalation sont des liquides volatils qui s'évaporent à température ambiante et peuvent ensuite être inhalés. Le premier exemple le plus connu d'anesthésique par inhalation est l'éther diéthylique, qui n'est plus utilisé en clinique parce qu'il est hautement inflammable. Les anesthésiques par inhalation les plus couramment utilisés comprennent l'halothane et l'isoflurane. Bien que le mécanisme d'action des anesthésiques par inhalation ne soit pas

établi, l'une des principales hypothèses est qu'ils hyperpolarisent le potentiel de la membrane au repos des neurones et rendent ainsi plus difficile le déclenchement des potentiels d'action (Figure D). On pense que cette action est causée par les anesthésiques qui ouvrent les canaux potassiques 2-P qui sont responsables du potentiel de la membrane au repos (voir chapitre 4).

En conclusion, la compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'action anesthésique met en lumière le fonctionnement de ces agents largement utilisés en clinique et souligne l'importance fondamentale de la signalisation électrique neuronale pour le fonctionnement du système nerveux.



CONCEPT 2.3 Les mouvements ioniques produisent des signaux électriques

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 2.3.1** Décrire les types de protéines membranaires qui contrôlent les flux d'ions à travers une membrane cellulaire.
- 2.3.2** Expliquer comment les flux d'ions à travers les membranes génèrent des signaux électriques.
- 2.3.3** Définir l'équilibre électrochimique et décrire comment il détermine les flux d'ions à travers une membrane.

Deux conditions pour générer des signaux électriques cellulaires

Les potentiels électriques qui s'instaurent entre les deux côtés de la membrane des neurones – et, à vrai dire, de toutes les cellules – sont dus (1) à des *différences de concentration* d'ions spécifiques de part et d'autre de la membrane cellulaire et (2) à la *perméabilité sélective* des membranes à certains de ces ions. Ces deux phénomènes dépendent à leur tour de deux sortes de protéines de la membrane cellulaire (Figure 2.4). Les gradients de concentration ionique sont créés par des protéines auxquelles on donne le nom de **transporteurs actifs** ; comme leur nom l'indique, elles transportent activement certains ions, à l'encontre de leur gradient de concentration, vers l'intérieur ou vers l'extérieur de la cellule. La perméabilité sélective des membranes est due principalement aux **canaux ioniques** ; il s'agit de protéines qui permettent à certains ions de franchir la membrane suivant leur gradient de concentration. Ainsi, fondamentalement, canaux et transporteurs travaillent les uns contre les autres. Ce faisant, ils créent le potentiel de repos de la membrane, les potentiels d'action ainsi que les potentiels synaptiques et les potentiels de récepteur qui déclenchent les potentiels d'action. Le chapitre 4 décrit la structure et les fonctions de ces canaux et de ces transporteurs.

Pour avoir une idée exacte du rôle que jouent les gradients ioniques et la perméabilité sélective dans l'instauration d'un potentiel de membrane, considérons un

système simple dans lequel une membrane sépare deux compartiments contenant des ions en solution.

Dans un système de ce genre, il est possible de fixer la composition des deux solutions et de contrôler ainsi les gradients ioniques entre les deux côtés de la membrane. Il est également possible de contrôler la perméabilité ionique de la membrane.

Comme premier exemple, considérons le cas d'une membrane qui n'est perméable qu'aux ions potassium (K^+). Si la concentration de K^+ est égale de chaque côté de cette membrane, aucun potentiel électrique ne sera mesuré à travers elle (figure 2.5A). Cependant, si la concentration de K^+ n'est pas la même des deux côtés, un potentiel électrique sera généré. Par exemple, si la concentration de K^+ dans le compartiment intérieur est dix fois plus élevée que la concentration de K^+ dans le compartiment extérieur, le potentiel électrique de l'intérieur sera négatif par rapport à celui de l'extérieur (figure 2.5B). Cette différence de potentiel électrique est générée par le fait que les ions potassium s'écoulent le long de leur gradient de concentration et emportent avec eux leur charge électrique (une charge positive par ion). Comme les membranes neuronales contiennent des pompes qui accumulent le K^+ dans le cytoplasme de la cellule et que les canaux perméables au potassium dans la membrane plasmique permettent un flux transmembranaire de K^+ , une situation analogue existe dans les cellules nerveuses vivantes. Comme nous le démontrerons dans le concept 2.5, un tel efflux de K^+ est responsable du potentiel de membrane au repos.

L'équilibre électrochimique

Dans le cas hypothétique que nous venons de décrire, un équilibre sera rapidement atteint. Lorsque le K^+ se déplace du compartiment intérieur vers l'extérieur (les conditions initiales ; illustrées à gauche sur la figure 2.5B), un potentiel est généré qui tend à empêcher la poursuite du flux de K^+ . Cet obstacle résulte du fait que le gradient de potentiel à travers la membrane a tendance à repousser les ions potassium positifs qui se déplaceraient autrement à travers la membrane. Ainsi, lorsque l'extérieur devient positif par rapport à l'intérieur, la

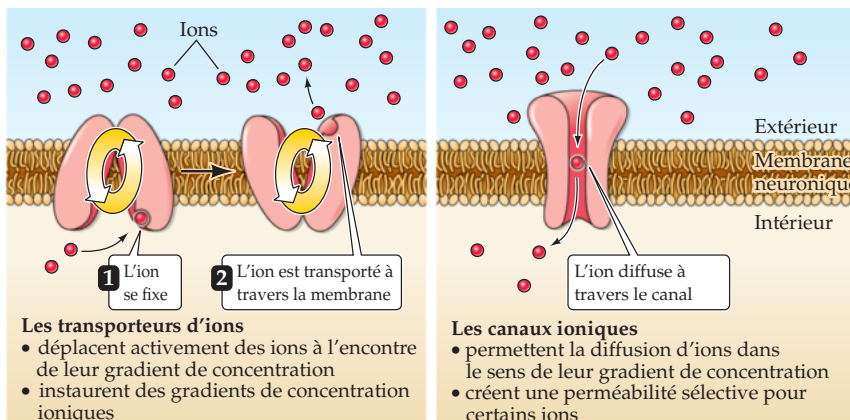


FIGURE 2.4 Les transporteurs actifs et les canaux ioniques sont responsables des mouvements d'ions à travers les membranes cellulaires des neurones. Les transporteurs instaurent des différences de concentration ionique par un transport actif d'ions à l'encontre de leurs gradients chimiques. Les canaux profitent de ces gradients de concentration pour permettre à des ions sélectionnés de se déplacer, par diffusion, dans le sens de leurs gradients chimiques et de créer ainsi des signaux électriques.

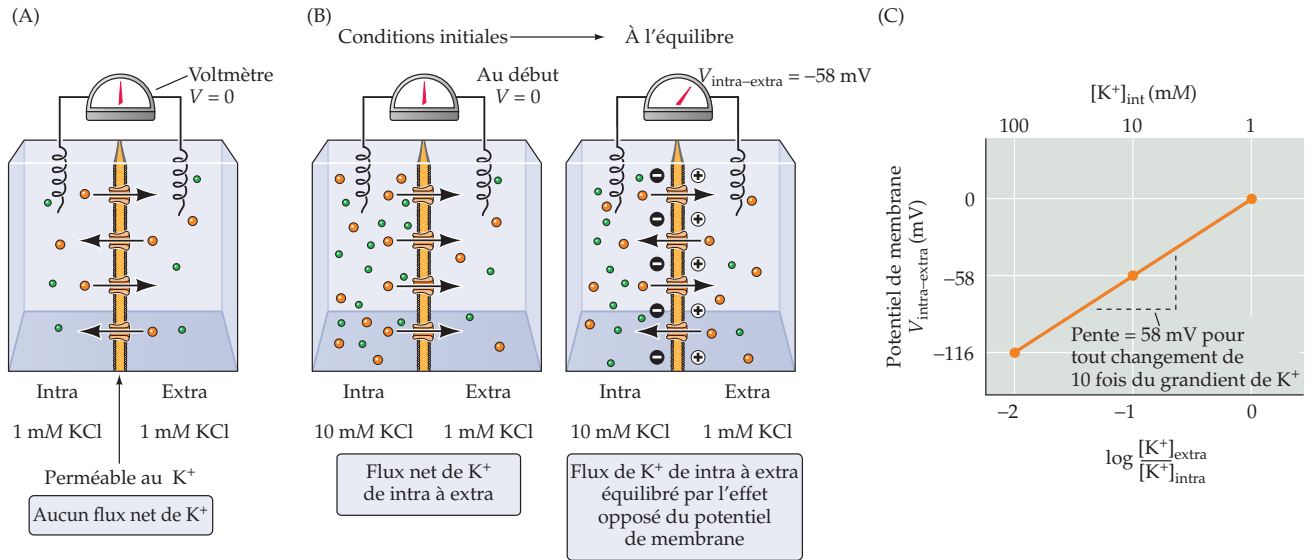


FIGURE 2.5 L'équilibre électrochimique. (A) Une membrane sélectivement perméable aux ions K⁺ (cercles orange) sépare les compartiments 1 et 2 qui contiennent les concentrations indiquées de KCl (le Cl⁻ est figuré par des cercles verts). (B) Si l'on augmente jusqu'à 10 mM la concentration de KCl dans le compartiment intra, on commence par produire un faible mouvement de K⁺ vers le compartiment extra (conditions initiales) jusqu'à ce que la force électromotrice

agissant sur les ions K⁺ équilibre le gradient de concentration et que le mouvement net de K⁺ s'annule (à l'équilibre). (C) Relation entre le gradient de concentration transmembranaire ([K⁺]_{extra}/[K⁺]_{intra}) et le potentiel de membrane. Conformément à l'équation de Nernst, cette relation, exprimée en coordonnées semi-logarithmiques, est linéaire avec une pente de 58 mV pour toute différence de dix fois du gradient de concentration.

positivité croissante rend l'extérieur moins attrayant pour le K⁺ chargé positivement. Le mouvement net (ou flux) de K⁺ s'arrête au point d'équilibre (panneau de droite de la figure 2.5B), c'est-à-dire au point où le changement de potentiel à travers la membrane (la positivité relative du compartiment extérieur) compense exactement le gradient de concentration (l'excès de 10 fois plus de K⁺ dans le compartiment intérieur). À cet équilibre électrochimique, il existe un équilibre exact entre deux forces opposées (voir figure 2.5B): (1) le gradient de concentration qui fait que K⁺ se déplace de l'intérieur vers l'extérieur, en emportant une charge positive, et (2) un gradient électrique opposé qui tend de plus en plus à empêcher K⁺ de se déplacer à travers la membrane. Le nombre d'ions qui doivent circuler pour générer ce potentiel électrique est très faible (environ 10⁻¹² moles de K⁺ par cm² de membrane, soit moins d'un millionième des ions K⁺ présents de chaque côté). Ce dernier fait est important à deux égards. Premièrement, il signifie que les concentrations d'ions perméants de chaque côté de la membrane restent essentiellement constantes, même après que le flux d'ions a généré le potentiel. Deuxièmement, les minuscules flux d'ions nécessaires pour établir le potentiel membranaire ne perturbent pas l'électroneutralité chimique car chaque ion possède un contre-ion de charge opposée (les ions chlorure dans la figure 2.5) pour maintenir la neutralité des solutions de part et d'autre de la membrane. La concentration de K⁺ reste égale à la concentration de Cl⁻ dans les solutions des deux compartiments, ce qui signifie que la séparation de charge qui crée la différence de potentiel est limitée au voisinage immédiat de la membrane.

CONCEPT 2.4 Les forces électriques et chimiques créent les potentiels de membrane

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 2.4.1** Expliquer comment l'équation de Nernst utilise les gradients de concentration ionique pour prédire les potentiels d'équilibre.
- 2.4.2** Appliquer l'équation de Nernst pour prédire les conditions d'équilibre électrochimique dans toute situation où une membrane n'est perméable qu'à un seul type d'ion.

L'équation de Nernst et l'équilibre électrochimique

Le potentiel électrique qui, à l'équilibre électrochimique, s'établit entre les deux faces de la membrane, à savoir le **potentiel d'équilibre**, peut être calculé grâce à une formule simple, l'**équation de Nernst**. Cette équation est généralement exprimée de la façon suivante:

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_{\text{extra}}}{[X]_{\text{intra}}}$$

où E_x est le potentiel d'équilibre pour l'ion X, R est la constante des gaz parfaits, T la température absolue (en degrés Kelvin), z la valence (charge électrique) de l'ion perméant et F , la constante de Faraday (charge électrique d'une mole d'un ion univalent). Les crochets indiquent les concentrations de l'ion X de chaque côté de la membrane avec le « intra » se référant au compartiment intracellulaire et le « extra » se référant au compartiment

extracellulaire, et le symbole $\ln$ désigne le logarithme népérien du gradient de concentration. Les logarithmes de base 10 étant plus commodes pour les calculs, et la température ambiante pour les expériences, l'équation est généralement exprimée sous la forme suivante :

$$E_X = \frac{58}{z} \log \frac{[X]_{\text{extra}}}{[X]_{\text{intra}}}$$

où $\log$ indique le logarithme de base 10 du rapport de concentration (la constante de 58 mV devient 61 mV à la température corporelle des mammifères). Ainsi, pour l'exemple de la figure 2.5B, le potentiel transmembranaire à l'équilibre électrochimique s'établit à :

$$E_K = \frac{58}{z} \log \frac{[K]_{\text{extra}}}{[K]_{\text{intra}}} = 58 \log \frac{1}{10} = -58 \text{ mV}$$

Par convention, on définit le potentiel d'équilibre comme la différence de potentiel entre le compartiment de référence extracellulaire (côté extra dans la figure 2.5), et l'autre côté. Cette équation s'applique aussi aux systèmes biologiques. Dans ce cas, l'extérieur de la cellule est, par convention, le point de référence, défini comme étant au potentiel zéro ; en conséquence, quand la concentration du K^+ est plus grande à l'intérieur qu'à l'extérieur, la membrane neuronique étant perméable aux ions K^+ , l'intérieur présente un potentiel négatif.

Pour un système hypothétique simple n'ayant qu'une seule espèce d'ions perméants, l'équation de Nernst permet de calculer avec précision le potentiel électrique transmembranaire à l'équilibre. Si, par exemple, la concentration des ions K^+ du côté 1 est portée à 100 mM, le potentiel de membrane sera de -116 mV. Plus généralement, si l'on trace la courbe du potentiel de membrane en fonction du logarithme du gradient de concentration de K^+ , $[K_{\text{extra}}]/[K_{\text{intra}}]$, l'équation de Nernst prédit que l'on obtiendra une relation linéaire avec une pente de 58 mV (en réalité 58/z) pour toute augmentation de dix fois du gradient de K^+ (Figure 2.5C). (La pente est de 61 mV à la température du corps des mammifères).

Rôles des gradients d'ions perméants et des potentiels électriques dans l'équilibre électrochimique

Pour renforcer et étendre le concept d'équilibre électrochimique, examinons quelques expériences supplémentaires sur l'influence de l'espèce ionique et de la perméabilité ionique, expériences réalisables en utilisant comme modèle le système simple de la figure 2.5. Qu'advient-il, par exemple, au potentiel électrique transmembranaire (le potentiel du côté intra par rapport au côté extra), si l'on remplaçait le potassium du côté 2 par 10 mM de sodium (Na^+) et le K^+ du compartiment intra par 1 mM de Na^+ ? On n'obtiendrait aucun potentiel puisque le Na^+ ne pourrait pas traverser la membrane (que l'on a définie comme n'étant perméable

qu'aux ions K^+). Cependant, si dans ces conditions ioniques (10 fois plus de Na^+ dans le compartiment extra), la membrane perméable au K^+ était, d'un coup de baguette magique, remplacée par une membrane exclusivement perméable au Na^+ , on obtiendrait, à l'équilibre, un potentiel de +58 mV. S'il y avait 10 mM de calcium (ions Ca^{2+}) dans le compartiment extra et 1 mM de Ca^{2+} dans le compartiment intra et, entre eux, une membrane sélectivement perméable au Ca^{2+} , qu'advient-il du potentiel de membrane ? On observerait un potentiel de +29 mV étant donné que le calcium a une valence de +2. Quel serait enfin le potentiel de membrane s'il y avait 10 mM de Cl^- dans le compartiment intra et 1 mM de Cl^- dans le compartiment extra, les deux côtés étant séparés par une membrane perméable au Cl^- ? Du fait que cet anion a une valence de -1, le potentiel s'établirait là encore à +58 mV.

L'égalité des forces chimiques et électriques à l'équilibre signifie que le potentiel électrique est capable de déterminer les flux ioniques à travers la membrane, de la même façon que le gradient ionique peut déterminer le potentiel de membrane. Pour examiner l'effet du potentiel de membrane sur le flux ionique, imaginons que l'on branche une pile entre les deux côtés de la membrane, afin de changer le potentiel transmembranaire sans modifier la distribution des ions des deux côtés (Figure 2.6). Tant que la pile n'est pas en service, tout se passe comme dans la figure 2.4, le flux de K^+ du compartiment intra au compartiment extra donnant naissance à un potentiel de membrane négatif (Figure 2.6A, à gauche). Mais si l'on branche la pile pour rendre le compartiment intra plus négatif que le compartiment extra, on va réduire le flux de K^+ , car ce potentiel négatif va tendre à faire rester le K^+ dans le compartiment intra. Quelle devra être la négativité du côté intra pour qu'il n'y ait plus aucun flux net de K^+ ? La réponse est -58 mV, voltage nécessaire pour contrecarrer la différence de dix fois entre les concentrations de K^+ de part et d'autre de la membrane (Figure 2.6A, au centre). Si l'on rend le compartiment intra plus négatif que -58 mV, des ions K^+ passeront effectivement du compartiment extracellulaire dans le compartiment intracellulaire, ces ions positifs se trouvant attirés par le potentiel plus négatif du compartiment intra (Figure 2.6A, à droite). Cet exemple montre que le sens et la grandeur du flux ionique dépendent tous deux du potentiel de membrane. Ainsi donc, le potentiel électrique peut, dans certains cas, vaincre un gradient de concentration ionique.

La possibilité de modifier expérimentalement le flux ionique en changeant soit le potentiel imposé à la membrane (Figure 2.6B), soit le gradient de concentration transmembranaire pour un ion (voir Figure 2.5C), offre des moyens commodes d'étudier les flux ioniques à travers la membrane plasmique des neurones ; c'est ce que montreront de nombreuses expériences décrites dans les chapitres qui suivent.

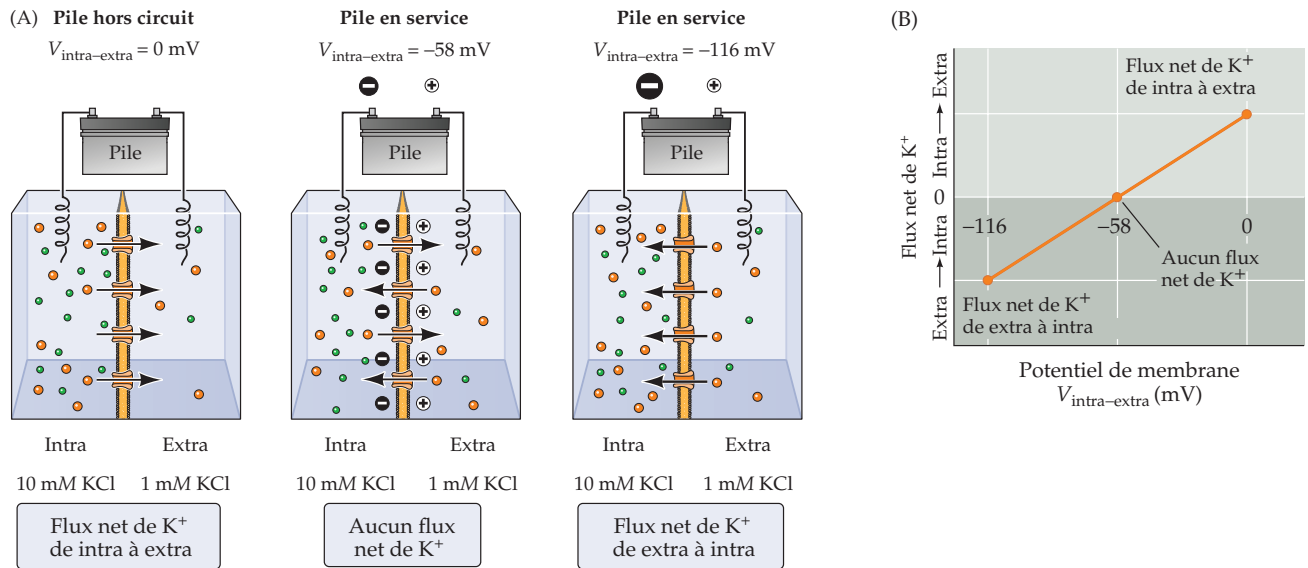


FIGURE 2.6 Le potentiel de membrane influence les flux ioniques. (A) En connectant une pile de part et d'autre d'une membrane perméable au K^+ , on peut contrôler directement le potentiel de membrane. Lorsque la batterie est mise hors circuit (à gauche) les ions K^+ (en orange) s'écoulent simplement en suivant leur gradient de concentration. Si l'on fixe initialement

le potentiel de membrane ($V_{\text{intra-extra}}$) au potentiel d'équilibre des ions K^+ (au centre), on n'obtient aucun flux net de K^+ . Mais si on le fixe à un niveau plus négatif que le potentiel d'équilibre des ions K^+ (à droite), on provoque un flux de K^+ dans le sens opposé à son gradient de concentration. (B) Relations entre le potentiel de membrane et la direction du flux de K^+ .

CONCEPT 2.5

Les ions potassium génèrent le potentiel membranaire de repos

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 2.5.1** Dresser la liste des preuves expérimentales permettant de conclure que le potentiel de repos négatif des neurones résulte d'une perméabilité élevée aux ions potassium au repos.
- 2.5.2** Expliquer comment la manipulation des gradients ioniques transmembranaires peut être utilisée pour déterminer la perméabilité ionique de la membrane.

Gradients de concentration d'ions à travers les membranes neuronales

L'hypothèse envisagée dans les concepts 2.3 et 2.4 est très pertinente dans le cas des neurones vivants. Dans ces cellules – en fait, dans toutes les cellules de l'organisme – les transporteurs d'ions créent des gradients transmembranaires importants pour la plupart des ions. Le tableau 2.1 résume les concentrations d'ions mesurées directement dans un neurone exceptionnellement grand du système nerveux du calmar (encadré 2A). Ces mesures indiquent qu'il y a beaucoup plus de K^+ à l'intérieur d'un neurone qu'à l'extérieur, et beaucoup plus de Na^+ à l'extérieur qu'à l'intérieur. Des gradients de concentration similaires se produisent dans les neurones de la plupart des animaux, y compris les humains. Cependant, comme la force ionique du sang des mammifères est inférieure à celle des animaux vivant dans la mer, comme le calmar, les concentrations de chaque ion sont plusieurs fois inférieures chez les

mammifères (voir tableau 2.1). Ces gradients de concentration dépendants des transporteurs permettent le potentiel de membrane au repos et d'autres signaux électriques des neurones.

Une fois que les gradients de concentration des ions à travers les différentes membranes neuronales sont connus, l'équation de Nernst peut être utilisée pour calculer le potentiel d'équilibre de K^+ et des autres ions principaux (voir la colonne de droite du tableau 2.1). Comme le potentiel de membrane au repos du neurone de calmar est d'environ -65 mV , K^+ est l'ion qui est le plus proche de l'équilibre électrochimique lorsque la cellule est au repos. Ce fait implique que la membrane au repos est plus perméable au K^+ qu'aux autres ions

TABEAU 2.1 Concentrations ioniques intracellulaires et extracellulaires

Ion	Concentration (mM)	
	Intra-cellulaire	Extra-cellulaire
Neurone de calmar		
Potassium (K^+)	400	20
Sodium (Na^+)	50	440
Chlorure (Cl^-)	40-150	560
Calcium (Ca^{2+})	0,0001	10
Neurone de mammifère		
Potassium (K^+)	140	5
Sodium (Na^+)	5-15	145
Chlorure (Cl^-)	4-30	110
Calcium (Ca^{2+})	0,0001	1-2

Encadré 2A | Les remarquables cellules nerveuses géantes du calmar

Les premières informations sur le rôle des concentrations ioniques et des changements de perméabilité membranaire dans la production des signaux électriques sont venues d'expériences réalisées sur les cellules nerveuses de taille extraordinaire que l'on trouve chez les calmars. Ces cellules ont des axones qui peuvent atteindre 1 mm de diamètre, soit 100 à 1 000 fois plus que les axones de mammifères. La taille des axones de calmar permet donc des expériences qui seraient impossibles sur presque toute autre cellule nerveuse. Il n'est pas difficile, par exemple, d'insérer à l'intérieur de ces axones géants des électrodes faites simplement de fils métalliques et d'obtenir des enregistrements fiables. Relativement facile, cette technique a fourni les premiers enregistrements intracellulaires de

potentiels d'action de cellules nerveuses et, comme l'indique le prochain chapitre, les premières mesures expérimentales des courants ioniques qui sont à l'origine des potentiels d'action. Il est également possible de vider l'axone géant de calmar de son cytoplasme et de mesurer la composition ionique de ce dernier (voir Tableau 2.1). Par ailleurs, certaines cellules nerveuses géantes établissent des contacts synaptiques avec d'autres cellules nerveuses géantes et les synapses de très grande taille qui sont ainsi formées ont apporté de précieuses données sur les mécanismes fondamentaux de la transmission synaptique (voir Chapitre 5).

Il est évident que, au cours de l'évolution, les neurones géants ne se sont développés chez le calmar qu'en raison des capacités accrues de survie

qu'ils lui confèrent. Ces neurones font partie d'un circuit nerveux simple commandant la contraction du muscle du manteau ; celui-ci provoque, par expulsion d'eau, une propulsion à réaction qui permet au calmar de fuir ses prédateurs avec une rapidité remarquable. Comme l'explique le chapitre 3, l'axone conduit les potentiels d'action d'autant plus vite que son diamètre est plus élevé. Ces énormes axones doivent donc améliorer les chances qu'ont les calmars d'échapper à leurs nombreux ennemis. Aujourd'hui, soixante-quinze ans après leur découverte par John Z. Young à l'University College de Londres, les cellules nerveuses géantes de calmar restent des préparations qui gardent toute leur utilité pour l'exploration des fonctions neuroniques fondamentales.

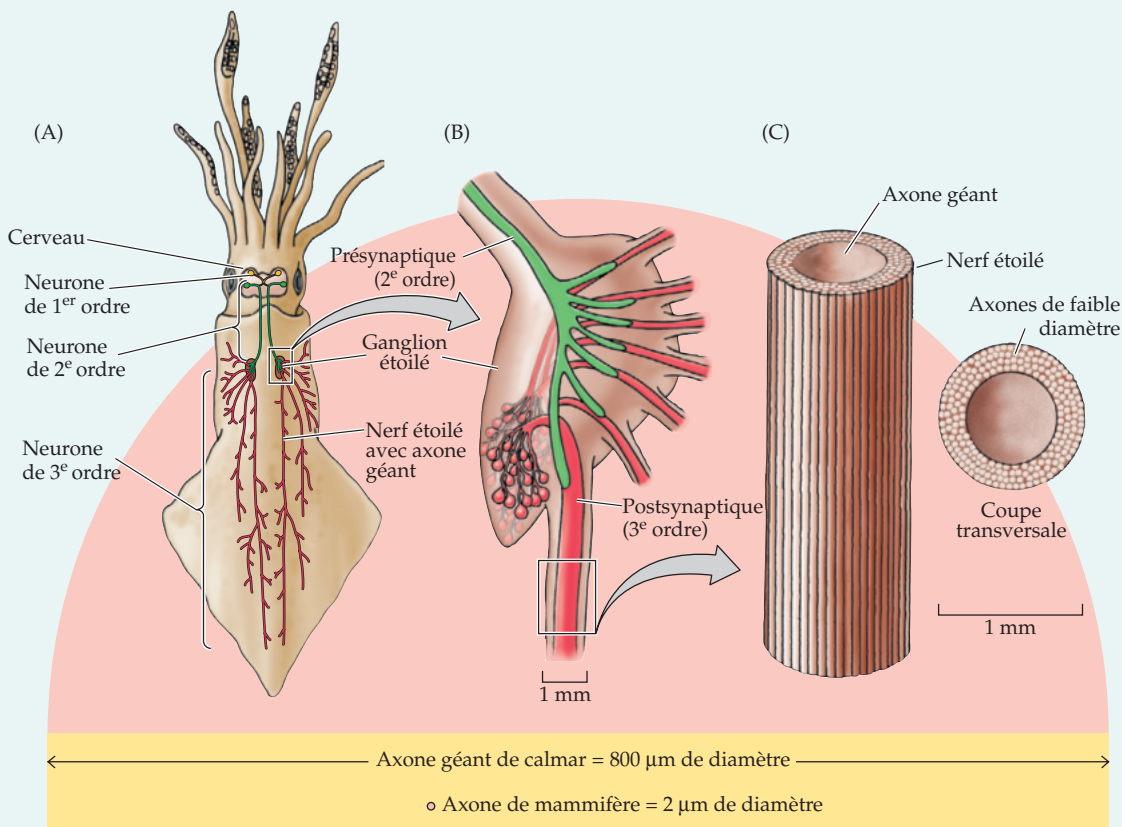


Schéma d'un calmar montrant l'emplacement de ses cellules nerveuses géantes. Les divers éléments neuroniques du circuit nerveux contrôlant la fuite sont indiqués par des couleurs différentes. Les neurones de premier et de deuxième ordre ont leur origine dans le cerveau, tandis que les neurones de troisième ordre sont dans le ganglion étoilé et innervent les cellules musculaires du manteau. (B) Les synapses géantes du

ganglion étoilé. Le neurone de deuxième ordre se termine par une série de digitations dont chacune forme une synapse de taille exceptionnelle avec un seul neurone de troisième ordre. (C) Structure d'un axone géant de troisième ordre, à l'intérieur de son nerf. La différence de diamètre entre un axone géant de calmar et l'axone d'un neurone de mammifère est représentée au-dessous.

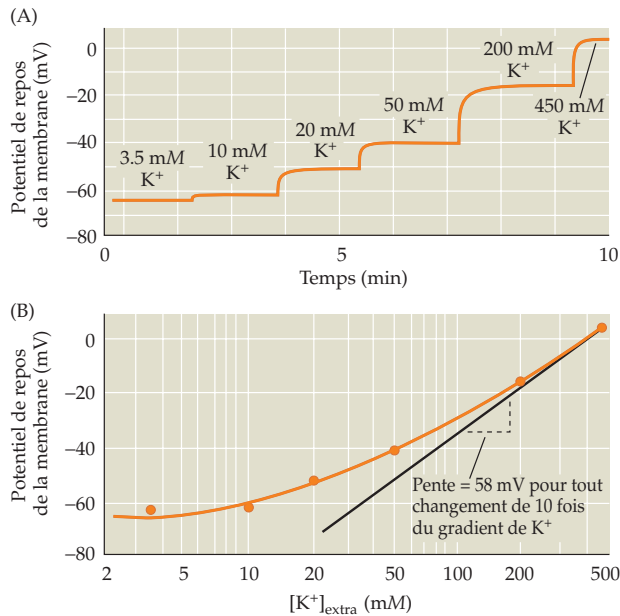


FIGURE 2.7 Preuve expérimentale que le potentiel de membrane d'un axone géant de calmar est déterminé par le gradient de concentration transmembranaire du K⁺. (A) Un accroissement de la concentration extracellulaire du K⁺ rend le potentiel de membrane plus positif. (B) Relation entre le potentiel de repos de la membrane et la concentration du K⁺ extracellulaire, exprimée en coordonnées semi-logarithmiques. La ligne droite représente une pente de 58 mV pour tout changement de dix fois de la concentration, conformément à la formule de Nernst. (D'après Hodgkin et Katz, 1949. *J. Physiol* 108: 37-77.)

du tableau 2.1, et que cette perméabilité est à l'origine des potentiels de repos.

On peut tester cette déduction, comme l'ont fait Alan Hodgkin et Bernard Katz en 1949, en se demandant ce qu'il advient du potentiel de membrane quand on modifie la concentration du K⁺ dans le milieu extérieur au neurone. Si la membrane au repos n'est perméable qu'aux ions K⁺, alors l'équation de Goldman (et même la formule plus simple de Nernst) prédit que le potentiel de membrane va changer proportionnellement au logarithme du gradient transmembranaire de concentration du K⁺. En admettant que la concentration interne de K⁺ reste inchangée tout au long de l'expérience, on obtiendra, en traçant la courbe du potentiel de membrane en fonction du logarithme de la concentration extérieure du K⁺, une droite ayant une pente de 58 mV pour tout changement de dix fois de la concentration externe du K⁺, à température ambiante (voir Figure 2.5C).

Quand Hodgkin et Katz ont réalisé cette expérience sur un neurone vivant de calmar, ils ont observé que le potentiel de repos de la membrane changeait si l'on modifiait la concentration externe du K⁺ : il devenait moins négatif à mesure que l'on augmentait la concentration externe de K⁺ (Figure 2.7A). Quand on augmentait la concentration extracellulaire du K⁺ jusqu'à la rendre égale à la concentration intracellulaire, et qu'on amenait ainsi le potentiel d'équilibre pour l'ion K⁺ à 0 mV, le potentiel de repos de la membrane s'établissait

lui aussi aux environs de 0 mV. En bref, le potentiel de repos de la membrane variait comme prévu en fonction du logarithme de la concentration du K⁺, la pente maximale approchant la valeur de 58 mV pour tout changement de dix fois de la concentration du K⁺ (Figure 2.7B). La valeur obtenue n'était pas exactement 58 mV, du fait qu'il existe une légère perméabilité à d'autres ions, tels que le Cl⁻ et le Na⁺, et que le potentiel de repos s'en trouve influencé dans de modestes proportions. La contribution de ces autres ions est particulièrement nette pour des niveaux bas de K⁺ externe, exactement comme le prédit l'équation de Goldman. En général cependant, la manipulation des concentrations externes de ces autres ions n'a qu'un effet réduit (Figure 2.9E), ce qui souligne bien le fait que la perméabilité au K⁺ est la source principale du potentiel de repos de la membrane.

En résumé, Hodgkin et Katz ont montré que le potentiel de repos, à négativité interne, a pour origine (1) le fait que la membrane du neurone au repos est plus perméable au K⁺ qu'à n'importe quel autre des ions présents et (2) le fait qu'il y a plus de K⁺ à l'intérieur qu'à l'extérieur du neurone. La perméabilité sélective au K⁺ est due à des canaux membranaires perméables au K⁺ qui sont ouverts chez les neurones au repos ; quant au fort gradient de concentration du K⁺, il est, comme nous l'avons dit, produit par des transporteurs membranaires qui accumulent sélectivement cet ion à l'intérieur du neurone. De nombreux travaux ultérieurs ont confirmé la validité générale de ces principes.

CONCEPT 2.6

Plus d'un type d'ion perméant peut générer des signaux électriques

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 2.6.1** Comprendre comment l'équation de Goldman utilise les gradients de concentration ionique et la perméabilité relative pour prédire le potentiel membranaire.
- 2.6.2** Être capable d'appliquer l'équation de Goldman pour prédire le potentiel généré à travers une membrane perméable à plusieurs types d'ions.
- 2.6.3** Comprendre comment les changements de perméabilité aux ions peuvent modifier le potentiel membranaire.

L'équation de Goldman pour des ions perméables multiples

Examinons maintenant le cas un peu plus compliqué où les ions Na⁺ et K⁺ se répartissent inégalement de chaque côté de la membrane, comme dans la figure 2.8A. Que se passerait-il si l'on avait 10 mM de K⁺ et 1 mM de Na⁺ dans le compartiment intra et 1 mM de K⁺ et 10 mM de Na⁺ dans le compartiment extra ? Si la membrane n'est perméable qu'au K⁺, le potentiel de membrane sera de -58 mV ; si elle n'est perméable qu'au Na⁺, il sera de +58 mV. Mais quel sera le potentiel si la membrane est perméable à la fois au K⁺ et au Na⁺ ? Dans ce cas, le

potentiel dépendra de la perméabilité relative de la membrane au K^+ et au Na^+ . Si elle est plus perméable au K^+ , le potentiel sera voisin de -58 mV ; il s'approchera de $+58$ mV si elle est plus perméable au Na^+ . Puisque l'équation de Nernst, qui ne considère que le cas simple d'une seule espèce d'ion perméant, ne comprend pas de terme de perméabilité, il faut recourir à une équation plus élaborée, qui prenne en compte à la fois le gradient de concentration des ions perméants et la perméabilité relative de la membrane à chaque espèce perméante.

C'est une telle équation qu'a formulée David Goldman en 1943. Si l'on prend le cas qui s'applique le mieux aux neurones, chez lesquels le K^+ , le Na^+ et le Cl^- sont les ions perméants les plus importants, l'équation de Goldman s'écrit :

$$V_m = 58 \log \frac{P_K[K]_{\text{extra}} + P_{Na}[Na]_{\text{out}} + P_{Cl}[Cl]_{\text{intra}}}{P_K[K]_{\text{intra}} + P_{Na}[Na]_{\text{intra}} + P_{Cl}[Cl]_{\text{extra}}}$$

où V est le voltage transmembranaire (rappelons qu'il s'agit du compartiment intra par rapport au compartiment extra pris comme référence) et P désigne la perméabilité de la membrane à l'ion considéré. L'équation de Goldman est donc une extension de l'équation de Nernst, qui prend en compte la perméabilité relative à chacun des ions impliqués. La parenté entre les deux équations devient évidente dans le cas où la membrane n'est perméable qu'à un seul ion, par exemple le K^+ . La formule de Goldman se ramène alors à celle, plus simple, de Nernst. Il faut noter, à ce propos, que le facteur valence (z) de l'équation de Nernst a disparu. C'est la raison pour laquelle les concentrations de l'ion chlorure Cl^- , chargé négativement, ont été inversées par rapport aux concentrations des ions chargés positivement [rappelons que $-\log(A/B) = \log(B/A)$].

Si la membrane, dans la figure 2.8A, n'est perméable qu'au K^+ et au Na^+ , le terme comprenant Cl^- s'élimine

vu que P_{Cl} égale 0. Dans ce cas, la solution de l'équation de Goldman donne un potentiel de -58 mV si seul K^+ est perméant, de $+58$ mV si seul Na^+ est perméant et une valeur intermédiaire si les deux ions sont perméants. Par exemple, si K^+ et Na^+ sont également perméants, le potentiel est de 0 mV.

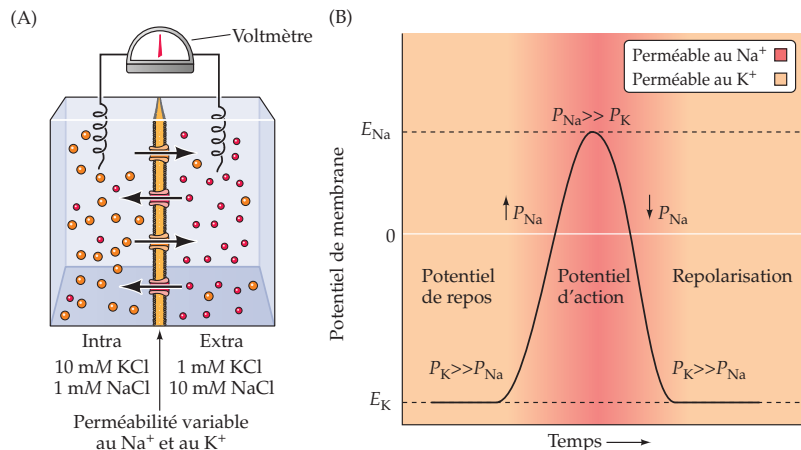
Perméabilité multiple aux ions et potentiels d'action

Du point de vue de la production des signaux nerveux, il est particulièrement intéressant de se demander ce qui se passerait si la membrane commençait par être perméable au K^+ , puis changeait pour devenir momentanément plus perméable au Na^+ . Dans ces conditions, le potentiel commencerait par être négatif ; il deviendrait positif quand la perméabilité au Na^+ serait élevée et retrouverait un niveau négatif quand la perméabilité au Na^+ redeviendrait plus faible. Il se trouve que ce dernier cas décrit pour l'essentiel ce qui se passe dans un neurone pendant l'émission d'un potentiel d'action. À l'état de repos, la P_K de la membrane plasmique du neurone est beaucoup plus élevée que sa P_{Na} ; vu que l'activité des transporteurs d'ions maintient toujours une plus grande quantité d'ions K^+ à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule (Tableau 2.1), le potentiel de repos est négatif (Figure 2.8B). À mesure que le potentiel de membrane se dépolarise (par action synaptique, par exemple), la P_{Na} augmente. L'accroissement temporaire de la perméabilité au Na^+ rend le potentiel de membrane encore plus positif (zone en rouge dans la figure 2.8B), par suite de l'entrée d'ions Na^+ (rappelons qu'il y a beaucoup plus de Na^+ à l'extérieur du neurone qu'à l'intérieur, encore une fois à cause des pompes à ions). Sous l'effet de cette boucle de rétroaction positive, il se produit un potentiel d'action. L'augmentation de la perméabilité au Na^+ pendant le potentiel d'action n'est que momentanée. Au fur et à mesure que se rétablit la

FIGURE 2.8 Le potentiel de repos et le potentiel d'action sont dus à des perméabilités membranaires à des ions différents.

(A) Situation hypothétique dans laquelle une membrane dotée d'une perméabilité variable au Na^+ (en rouge) et au K^+ (en orange) sépare deux compartiments qui contiennent chacun les deux espèces d'ions. Pour simplifier, on n'a pas fait figurer les ions Cl^- sur ce schéma.

(B) Représentation schématique des perméabilités ioniques de la membrane, associées au potentiel de repos et au potentiel d'action. Au repos, la membrane du neurone est plus perméable au K^+ (zone en orange) qu'au Na^+ (zone en rouge) ; en conséquence le potentiel de repos membranaire est négatif et avoisine le potentiel d'équilibre pour les ions K^+ , E_K . Pendant un potentiel d'action, la membrane devient très perméable au Na^+ (zone en rouge) de sorte que le potentiel de membrane devient positif et approche de E_{Na} , le potentiel d'équilibre pour les ions Na^+ . Toutefois, l'accroissement de la perméabilité au Na^+ est transitoire, si bien que la membrane redevient essentiellement perméable au K^+ (zone en orange), ce qui entraîne le retour du potentiel de membrane à sa valeur négative de repos. Notons qu'au potentiel d'équilibre pour un ion donné, il n'y a pas de flux net de cet ion à travers la membrane.



perméabilité de la membrane aux ions K^+ , le potentiel de membrane retourne rapidement à son niveau de repos.

Avec l'aide de ces quelques principes d'électrochimie, il va être beaucoup plus facile de suivre les détails qu'apporte l'exposé ci-dessous comprendre les expériences clefs qui démontrent la sur la façon dont les neurones donnent naissance aux potentiels de repos et aux potentiels d'action.

CONCEPT 2.7

Les potentiels d'action résultent de modifications séquentielles de la perméabilité au sodium et au potassium

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 2.7.1** Expliquer les preuves expérimentales de la conclusion selon laquelle les potentiels d'action (avec overshoot) des neurones peuvent résulter d'une augmentation transitoire de la perméabilité de la membrane aux ions sodium.
- 2.7.2** Décrire les différentes phases d'un potentiel d'action.

Rôle du Na^+ dans la génération du potentiel d'action

Quelle est la cause de la dépolarisation de la membrane neuronique durant le potentiel d'action ? À la réponse générale que vient de recevoir cette question (perméabilité accrue au Na^+), il convient d'apporter quelques supports expérimentaux. À partir des données du tableau 2.1, on peut calculer que dans les neurones, et en fait dans presque toutes les cellules, le potentiel d'équilibre pour le Na^+ (E_{Na}) a une valeur positive. Dès lors, si

la membrane devenait fortement perméable au Na^+ , le potentiel de membrane serait voisin de E_{Na} . Sur la base de ces considérations, Hodgkin et Katz ont fait l'hypothèse que le potentiel d'action doit son origine au fait que la membrane neuronique devient temporairement perméable au Na^+ . Pour tester le rôle du Na^+ dans l'émission du potentiel d'action, Hodgkin et Katz se sont demandé ce qu'il adviendrait au potentiel d'action si l'on supprimait le Na^+ du milieu extracellulaire et ils ont mis à profit, dans leurs expériences, le même genre de substitution ionique qu'ils avaient utilisée pour étudier le potentiel de repos. Ils ont trouvé qu'en diminuant la concentration extracellulaire du Na^+ , on réduit à la fois la vitesse de montée du potentiel d'action et son amplitude de pointe (Figure 2.9A-C). Effectivement, en examinant de façon quantitative cette dépendance à l'égard du Na^+ , ils ont obtenu une relation plus ou moins linéaire entre l'amplitude du potentiel d'action et le logarithme de la concentration extracellulaire du Na^+ (Figure 2.9D). La pente de cette relation est proche d'une valeur de 58 mV pour tout changement de dix fois de la concentration de Na^+ , conformément à ce qui est attendu si la membrane est sélectivement perméable au Na^+ . Par contre, l'abaissement de la concentration du Na^+ n'a qu'un effet très faible sur le potentiel de repos de la membrane (Figure 2.9E). Ainsi, tandis que la membrane neuronique n'est, au repos, que faiblement perméable au Na^+ , elle présente, au cours de la **phase ascendante** et de l'**inversion de potentiel** (*overshoot* ou dépassement), une extraordinaire perméabilité au Na^+ (L'encadré 2B explique les termes utilisés à propos du potentiel d'action.) Cet accroissement temporaire de la perméabilité au Na^+ est dû à l'ouverture de canaux

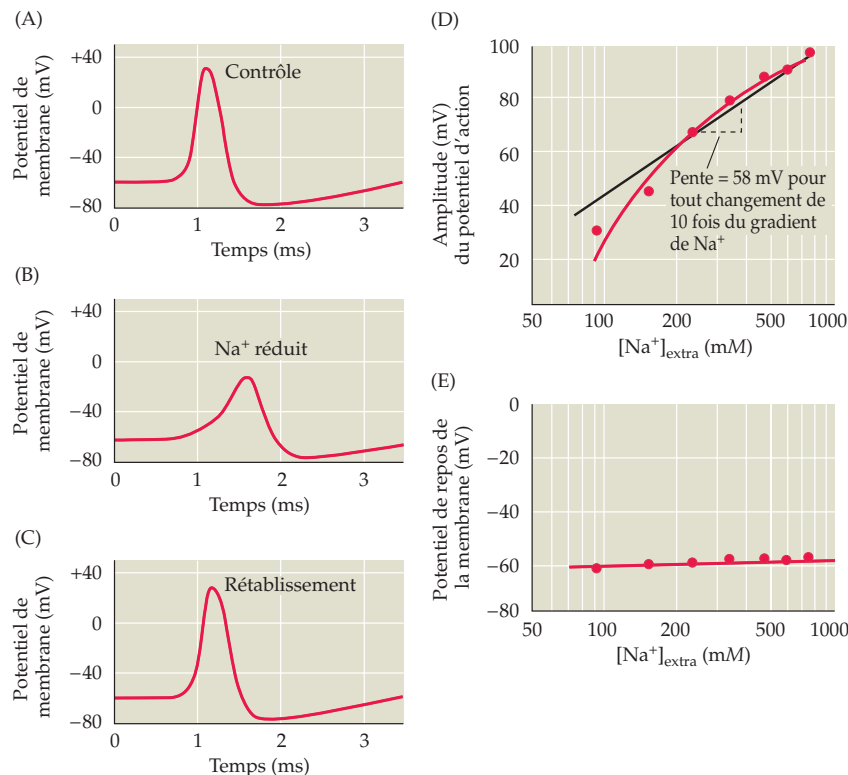


FIGURE 2.9 Rôle du sodium dans l'émission d'un potentiel d'action par l'axone géant de calmar. (A) Potentiel d'action déclenché avec la concentration ionique normale à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. (B) L'amplitude et la vitesse de montée du potentiel d'action diminuent si la concentration externe de sodium est réduite au tiers de la normale, mais (C) elles se rétablissent si l'on rétablit le Na^+ . (D) Alors que l'amplitude du potentiel d'action se montre très sensible à la concentration externe de Na^+ , le potentiel de repos membranaire (E) n'est guère affecté par le changement de concentration de cet ion. (D'après Hodgkin et Katz, 1949. *J Physiol* 108: 37-77.)

sélectifs pour le sodium, qui, au repos, demeurent essentiellement fermés. Rappelons en outre que les pompes membranaires maintiennent un fort gradient électrochimique pour le Na^+ , dont la concentration est beaucoup plus élevée à l'extérieur qu'à l'intérieur du neurone. Ainsi, lorsque les canaux Na^+ s'ouvrent, le Na^+ entre dans le neurone, entraînant une dépolarisation du potentiel de membrane, qui devient proche de E_{Na} .

Le temps pendant lequel le potentiel de membrane avoisine E_{Na} (environ +58 mV) au cours de l'overshoot d'un potentiel d'action est bref, car l'accroissement de la perméabilité membranaire au Na^+ ne dure guère. Le potentiel de membrane retrouve rapidement une polarisation proche des niveaux de repos et, après cette phase descendante, on observe une **hyperpolarisation consécutive** momentanée (*undershoot*). Comme nous le

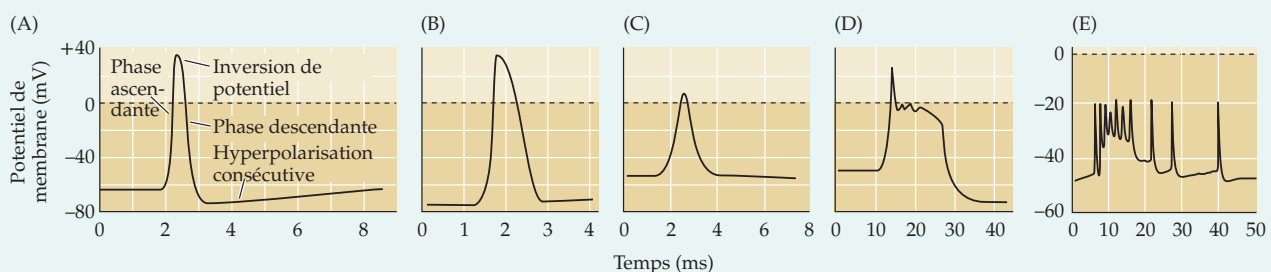
■ Encadré 2B | Forme du potentiel d'action et terminologie

Le potentiel d'action de l'axone géant de calmar a une forme caractéristique et un déroulement comportant un certain nombre de phases distinctes (Figure A). Durant la phase ascendante, le potentiel d'action subit une dépolarisation rapide. En fait, les potentiels d'action entraînent une dépolarisation si importante que le potentiel de membrane devient momentanément positif par rapport au milieu externe, ce qui provoque une inversion de potentiel, ou « overshoot ». L'overshoot du potentiel d'action est suivi d'une phase descendante au cours de laquelle la membrane se repolarise rapidement. Pendant un temps bref, cette repolarisation abaisse le potentiel de membrane à un niveau plus négatif encore que le potentiel de repos. Cette courte période est désignée sous le nom d'hyperpolarisation consécutive, ou undershoot.

Bien que, chez le calmar, le potentiel d'action ait une forme typique, il peut, chez d'autres espèces animales, présenter d'importantes variations morphologiques de détail. Les axones myélinisés des motoneurones de vertébrés ont des potentiels d'action virtuellement identiques à ceux de

l'axone de calmar (Figure B). Mais le potentiel d'action recueilli dans le corps cellulaire du même motoneurone a un aspect sensiblement différent (Figure C). La forme du potentiel d'action peut ainsi varier au sein d'un même neurone. Les neurones du système nerveux central peuvent donner des potentiels d'action plus complexes. À titre d'exemple, les potentiels d'action enregistrés dans les corps cellulaires de neurones de l'olive inférieure des mammifères (région du tronc cérébral impliquée dans les contrôles moteurs) durent quelques dizaines de millisecondes (Figure D). Ces potentiels d'action ont un plateau prononcé pendant leur phase descendante et leur hyperpolarisation consécutive dure encore plus longtemps que celle des motoneurones. L'un des types les plus spectaculaires de potentiels d'action s'observe dans les corps cellulaires des neurones de Purkinje du cervelet (Figure E). Ces potentiels, appelés « complex spikes » en anglais, sont ainsi nommés parce qu'ils ont plusieurs phases qui résultent de la somme de multiples potentiels d'action générés dans différentes régions du neurone.

Cette variété morphologique des potentiels d'action pourrait indiquer que chaque type de neurone les produit selon un mécanisme qui lui est propre. Fort heureusement, il n'en est rien et ces formes diverses résultent toutes de variations relativement mineures des processus mis en œuvre par l'axone géant de calmar. Les plateaux de la phase de repolarisation, par exemple, sont dus à la présence de canaux ioniques perméables au Ca^{2+} et les hyperpolarisations consécutives de longue durée, à celle de canaux K^+ particuliers. Le potentiel d'action complexe des cellules de Purkinje résulte de ces particularités accessoires auxquelles s'ajoute le fait que différents types de potentiels d'action ayant leur origine dans des parties différentes du neurone de Purkinje – corps cellulaire, dendrites et axone – se somment dans les enregistrements réalisés à partir du corps cellulaire. Ainsi, les renseignements que donne l'étude de l'axone de calmar sont utilisables, voire indispensables, pour comprendre comment, dans tous les neurones, est produit le potentiel d'action.



(A) Phases du potentiel d'action de l'axone géant de calmar. (B) Potentiel d'action enregistré dans un axone myélinisé de motoneurone de grenouille. (C) Potentiel d'action enregistré dans le corps cellulaire d'un motoneurone de grenouille. Le potentiel d'action est plus petit et l'hyperpolarisation consécutive est plus longue que dans les enregistrements réalisés dans l'axone du même neurone (B). (D) Potentiel d'action enregistré dans le corps cellulaire d'un neurone de l'olive inférieure de hamster. Ce potentiel d'action présente

un plateau prononcé au cours de sa phase descendante. (E) Potentiel d'action enregistré dans le corps cellulaire d'un neurone de Purkinje du cervelet de hamster. (A d'après A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. 1939. *Nature* 144: 710–711; B d'après F. A. Dodge and B. Frankenhaeuser. 1958. *J Physiol* 143: 76–90; C d'après E. F. Barrett and J. N. Barrett. 1976. *J Physiol* 255: 737–774; D d'après R. Llinás and Y. Yarom. 1981. *J Physiol* 315: 549–567; E d'après S. Chen et al. 2016. *eLife* 5: e10509.)

verrons au chapitre 3, ces derniers événements du cycle du potentiel d'action sont dus à une inactivation de la perméabilité au Na^+ et à un accroissement de la perméabilité membranaire au K^+ . Durant l'undershoot, la membrane présente une hyperpolarisation temporaire, car la perméabilité au K^+ est encore plus grande qu'au repos. Le potentiel d'action se termine lorsque l'augmentation de perméabilité au K^+ s'atténue et que le potentiel de membrane retourne à son niveau normal de repos.

Les expériences de substitution d'ions menées par Hodgkin et Katz apportent la preuve que le potentiel de repos de la membrane est dû à une perméabilité élevée de la membrane au repos à l'égard du K^+ , tandis que la dépolarisation concomitante du potentiel d'action résulte d'une élévation transitoire de la perméabilité membranaire au Na^+ . Tout en identifiant les flux d'ions pendant le potentiel d'action, ces expériences ne permettent pas de savoir *comment* la membrane neuronique arrive à modifier sa perméabilité ionique pour produire un potentiel d'action ni par quels mécanismes ce changement critique est déclenché. Le chapitre qui suit traite ce problème et aboutit à la conclusion surprenante que c'est le potentiel de membrane lui-même qui affecte la perméabilité de la membrane neuronale.

Résumé

Les cellules nerveuses produisent des signaux électriques qui propagent des informations à grande distance et les transmettent à d'autres cellules grâce aux synapses. Ces signaux dépendent en dernier ressort de changements du potentiel électrique de repos existant entre les deux faces de la membrane neuronique. Un potentiel de membrane négatif résulte d'un flux sortant net de K^+ au travers des membranes neuroniques, chez lesquelles la perméabilité au K^+ est dominante. En revanche, un potentiel d'action survient quand l'augmentation transitoire de la perméabilité au Na^+ permet à la membrane de laisser passer un flux net de Na^+ . Cette augmentation momentanée de la perméabilité membranaire au Na^+ est suivie par une augmentation secondaire transitoire de la perméabilité au K^+ , qui repolarise la membrane du neurone et lui fait même subir une brève hyperpolarisation consécutive. Au total, la membrane subit donc, lors d'un potentiel d'action, une dépolarisation par tout ou rien. Lorsque ces changements actifs de perméabilité se sont atténués, la membrane retrouve sa perméabilité élevée au K^+ et, en conséquence, le potentiel de membrane revient à son niveau de repos.



Lectures complémentaires

Reviews

- Barnett, M. W. et P. M. Larkman (2007) The action potential. *Pract. Neurol.* 7: 192–197.
- Cardozo, D. (2016) An intuitive approach to understanding the resting membrane potential. *Adv. Physiol. Educ.* 40: 543–547.
- Hodgkin, A. L. (1958) The Croonian Lecture: Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. *Proc. R. Soc. Lond. (B)* 148: 1–37.

Articles originaux importants

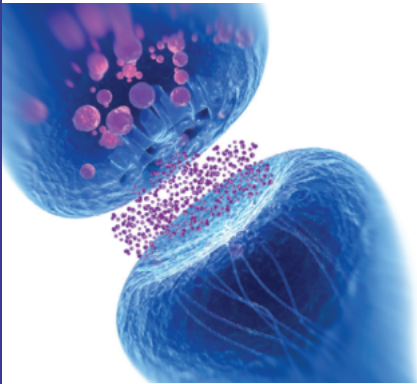
- Baker, P. F., A. L. Hodgkin et T. I. Shaw (1962) Replacement of the axoplasm of giant nerve fibres with artificial solutions. *J. Physiol.* 164: 330–354.
- Cole, K. S. et H. J. Curtis (1939) Electric impedance of the squid giant axon during activity. *J. Gen. Physiol.* 22: 649–670.
- Curtis, H. J. et K. S. Cole (1942) Membrane resting and action potentials from the squid giant axon. *J. Cell. Comp. Physiol.* 19: 135–144.
- Goldman, D. E. (1943) Potential, impedance, and rectification in membranes. *J. Gen. Physiol.* 27: 37–60.

- Hodgkin, A. L. et P. Horowicz (1959) The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibres. *J. Physiol.* 148: 127–160.
- Hodgkin, A. L. et B. Katz (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.* 108: 37–77.
- Hodgkin, A. L. et R. D. Keynes (1953) The mobility and diffusion coefficient of potassium in giant axons from *Sepia*. *J. Physiol.* 119: 513–528.
- Hodgkin, A. L. et W. A. H. Rushton (1946) The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc. R. Soc. Lond. B* 133: 444–479.
- Keynes, R. D. (1951) The ionic movements during nervous activity. *J. Physiol.* 114: 119–150.
- Nernst, W. (1888). Zur Kinetik der Lösung befindlichen Körper: Theorie der Diffusion. *Z. Phys. Chem.* 3: 613–637.

Ouvrages

- Campanot, R. B. (2017) *Animal Electricity*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Hodgkin, A. L. (1992) *Chance and Design*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

La perméabilité membranaire dépendant du voltage



CONCEPTS CLÉS

- 3.1** Des courants ioniques traversent les membranes des cellules nerveuses
- 3.2** La dépolarisation active deux types de courants ioniques dépendant du voltage
- 3.3** Les courants ioniques dépendant du voltage proviennent de deux conductances membranaires dépendant du voltage
- 3.4** Les potentiels d'action peuvent être reconstruits sur la base des propriétés des conductances Na^+ et K^+ dépendant du voltage
- 3.5** Les potentiels d'action permettent une signalisation électrique à longue distance
- 3.6** La myélinisation augmente la vitesse de conduction du potentiel d'action

Vue d'ensemble

Le potentiel d'action, signal électrique fondamental qu'émettent les cellules nerveuses, reflète des changements dans la perméabilité de la membrane de l'axone à certains ions. Les connaissances actuelles sur la perméabilité membranaire se fondent sur des données obtenues par la technique du voltage imposé (*voltage clamp*, stabilisation du voltage), qui permet de définir avec précision les changements de perméabilité en fonction du potentiel de membrane et du temps. Pour la majorité des axones, ces changements consistent en une augmentation rapide et transitoire de la perméabilité au sodium (Na^+) suivie par une augmentation plus lente, mais plus durable, de la perméabilité au potassium (K^+). Ces deux perméabilités sont dépendantes du voltage : elles augmentent au fur et à mesure que la membrane se dépolarise. La cinétique et la dépendance à l'égard du voltage des perméabilités au Na^+ et au K^+ permettent d'expliquer complètement l'émission du potentiel d'action. En atteignant le seuil, la dépolarisation membranaire provoque un accroissement rapide et auto-entretenu de la perméabilité au Na^+ donnant naissance à la phase ascendante du potentiel d'action. Cet accroissement de la perméabilité au Na^+ est toutefois de courte durée et une augmentation plus lente de la perméabilité au K^+ lui fait suite, rétablissant le potentiel de membrane au niveau négatif qu'il présente ordinairement au repos. Un modèle mathématique décrivant le comportement de ces perméabilités membranaires prédit avec exactitude les propriétés constatées des potentiels d'action. La perméabilité membranaire au Na^+ et au K^+ dépendant du voltage est également à la base de la propagation des potentiels d'action le long des axones ; il permet de comprendre comment sont transmis les signaux électriques dans les neurones à travers tout le système nerveux.

CONCEPT

3.1

Les courants ioniques traversent les membranes des cellules nerveuses

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 3.1.1** Comprendre comment la technique du voltage imposé permet de mesurer les courants ioniques circulant à travers une membrane.
- 3.1.2** Expliquer comment la dépolarisation et l'hyperpolarisation d'une membrane neuronale provoquent différents types de flux ioniques.

La technique du voltage imposé révèle la relation entre le potentiel membranaire et la perméabilité

Le précédent chapitre a introduit l'idée que les cellules nerveuses produisent des potentiels électriques grâce à la perméabilité différentielle de leur membrane à diverses espèces ioniques. En particulier, c'est un accroissement transitoire de la perméabilité de la membrane neuronique au Na^+ qui déclenche le potentiel d'action. Ce chapitre examine la façon exacte dont se fait cette augmentation de perméabilité au Na^+ . Le fait que les

potentiels d'action surviennent *seulement* quand le potentiel de membrane du neurone devient plus positif qu'un certain niveau seuil constitue un indice capital. Cette observation suggère que le mécanisme responsable de la perméabilité au Na^+ est sensible au potentiel de membrane. Par conséquent, si l'on arrive à savoir comment un changement de potentiel de membrane active la perméabilité au Na^+ , il devient possible d'expliquer comment sont produits les potentiels d'action.

Le fait que la perméabilité au Na^+ , qui est responsable des changements du potentiel de membrane, soit elle-même sensible au potentiel est une source d'obstacles à la fois conceptuels et pratiques à l'étude des mécanismes du potentiel d'action. Dans la pratique, il est difficile de faire varier le potentiel de membrane de

façon systématique pour étudier les changements de perméabilité; en effet, les changements du potentiel de membrane vont produire un potentiel d'action qui, à son tour, entraînera de nouveaux changements totalement incontrôlés du potentiel de membrane. Historiquement, il n'a donc été possible d'expliquer le potentiel d'action qu'à partir du moment où fut mise au point une technique permettant aux expérimentateurs de contrôler le potentiel de membrane tout en mesurant les changements sous-jacents de perméabilité (Encadré 3A). Ces possibilités qu'offre la **méthode du voltage imposé** (ou *voltage clamp*) permettent d'obtenir les informations nécessaires pour déterminer la perméabilité ionique de la membrane à tout niveau du potentiel de membrane.

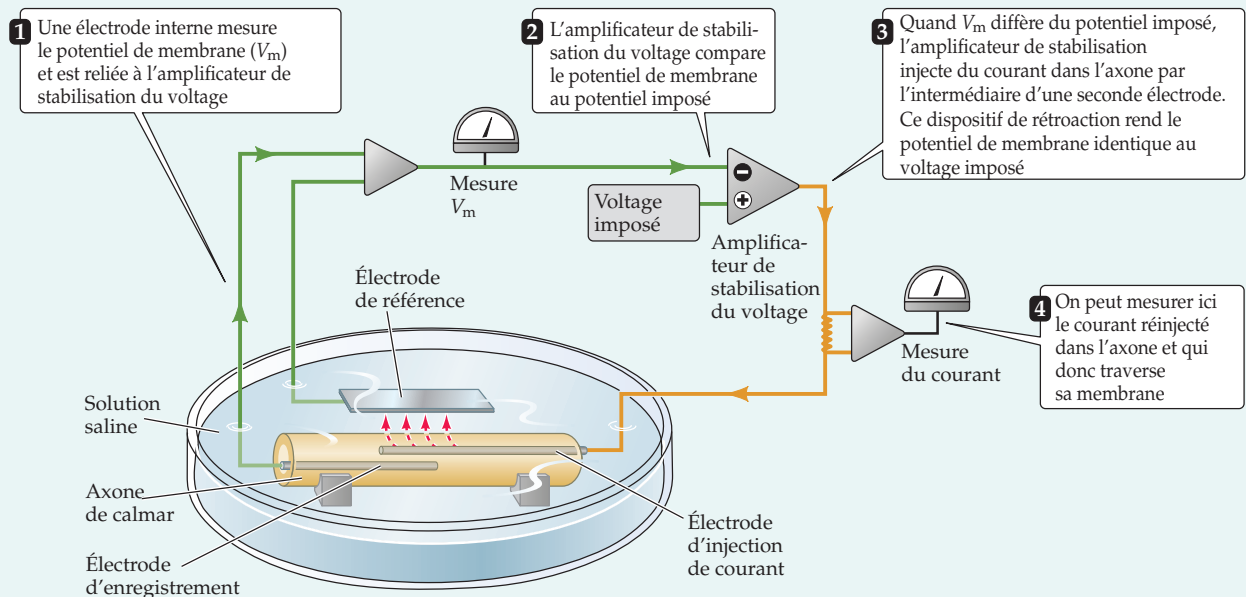
■ Encadré 3A | La méthode du voltage imposé

Dans la recherche scientifique, les progrès décisifs sont souvent le fruit du développement de technologies nouvelles. Dans le cas du potentiel d'action, les connaissances détaillées que nous en avons n'ont pu être obtenues qu'après l'invention par Kenneth Cole de la technique du voltage imposé, au cours des années 1940. Ce dispositif est appelé voltage imposé (*voltage clamp*) parce qu'il stabilise, ou « clampe », le potentiel de membrane au niveau de voltage imposé par l'expérimentateur. Dans cette technique, le potentiel de membrane, mesuré par une micro-électrode) introduite à l'intérieur de la cellule (1), est comparé électroniquement au voltage à

stabiliser, le *voltage imposé* (2). Le circuit de stabilisation renvoie alors un courant dans la cellule par l'intermédiaire d'une autre électrode intracellulaire (3). Ce circuit électronique de rétroaction maintient le potentiel de membrane au niveau imposé, même lors de changements de perméabilité (tels qu'il s'en produit au cours du potentiel d'action) qui, normalement, entraîneraient des modifications du potentiel de membrane. Avantage capital, ce dispositif permet de mesurer en même temps le courant nécessaire pour maintenir la cellule à un voltage donné (4). La technique du voltage imposé peut donc indiquer de quelle façon le potentiel de membrane influence le courant d'ions qui traverse

cette membrane. Ces informations ont permis à Hodgkin et Huxley de formuler les hypothèses décisives qui ont mené à leur modèle de l'émission du potentiel d'action.

Aujourd'hui, la méthode du voltage imposé demeure très répandue pour l'étude des courants ioniques des neurones et des autres cellules. La version de ce procédé la plus utilisée aujourd'hui est la technique du patch-clamp; cette technique est virtuellement applicable à toutes les cellules et sa résolution est suffisamment élevée pour mesurer les courants électriques excessivement faibles passant à travers un seul canal ionique (voir l'encadré 4A).



Technique du voltage imposé pour l'étude des courants membranaires de l'axone de calmar.

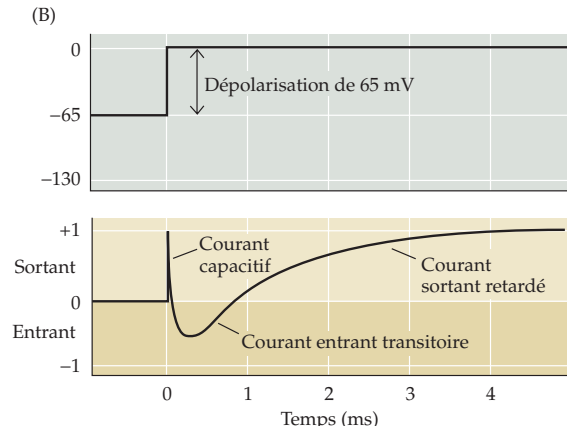
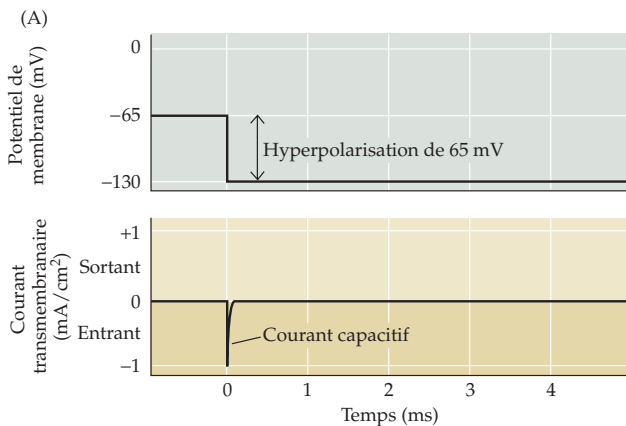


FIGURE 3.1 Les flux de courant à travers la membrane d'un axone de calmar au cours d'une expérience de voltage imposé. (A) Une hyperpolarisation de la membrane de 65 mV ne produit qu'un très bref courant capacitif. (B) Une dépolarisation

de la membrane de 65 mV produit aussi un bref courant capacitif, suivi d'une phase plus longue, quoique transitoire, de courant entrant et d'un courant sortant retardé mais durable. (D'après Hodgkin et al., 1952. *J Physiol* 116: 424-448.)

Des courants ioniques dépendant du voltage

À la fin des années 1940, Alan Hodgkin et Andrew Huxley, de l'Université de Cambridge, ont utilisé la technique du voltage imposé pour étudier les changements de perméabilité qui sont à l'origine du potentiel d'action. Leur choix se porta de nouveau sur l'axone géant de calmar, car ses grandes dimensions (jusqu'à 1 mm de diamètre; voir l'encadré 2A) permettaient d'insérer les électrodes nécessaires pour imposer le voltage. Ce furent les premiers chercheurs à tester directement l'hypothèse que des changements de perméabilité au Na^+ et au K^+ sont à la fois nécessaires et suffisants pour la production du potentiel d'action.

Le but premier de Hodgkin et Huxley était de déterminer si les perméabilités membranaires sont effectivement dépendantes du voltage. Pour aborder ce problème, ils se demandèrent si des courants ioniques traversent la membrane quand on modifie son potentiel. La figure 3.1 présente le résultat d'une expérience de ce type. La figure 3.1A montre les courants que produit un axone de calmar quand son potentiel de membrane, V_m , est amené du niveau de repos, -65 mV, à une hyperpolarisation de -130 mV. La réponse initiale de l'axone est la conséquence d'une redistribution des charges de part et d'autre de la membrane axonique. Ce *courant capacitif* est presque instantané et se termine en une fraction de milliseconde. À part cet événement bref, il ne passe que très peu de courant quand la membrane est hyperpolarisée. Mais si la membrane est dépolarisée de -65 mV à 0 mV, la réponse est tout à fait différente (Figure 3.1B). À la suite du courant capacitif, l'axone produit un courant ionique entrant à croissance rapide (*entrant* signifie que des charges positives pénètrent dans la cellule, par entrée de cations ou sortie d'anions), qui fait place à un courant sortant retardé à croissance lente. Le fait que la dépolarisation membranaire déclenche ces courants ioniques démontre que la perméabilité membranaire de l'axone dépend effectivement du voltage.

CONCEPT 3.2 La dépolarisation active deux types de courants ioniques dépendant du voltage

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 3.2.1** Rappeler que la dépolarisation de la membrane active les courants Na^+ et K^+ .
- 3.2.2** Expliquer les propriétés des courants Na^+ et K^+ voltage-dépendants.
- 3.2.3** Décrire comment les courants Na^+ et K^+ peuvent être distingués dans une expérience de voltage imposé.

Deux types de courants ioniques dépendant du voltage

Les résultats de la figure 3.1 prouvent que la perméabilité ionique des membranes de neurones est sensible au voltage, mais n'indiquent pas combien il y a de perméabilités de types différents ni quelle est la nature des ions impliqués. Comme expliqué au chapitre 2 (voir Figure 2.6), on peut, en faisant varier le potentiel transmembranaire, déduire le potentiel d'équilibre pour les flux ioniques qui traversent la membrane et identifier ainsi les ions dont ils sont composés. Puisque la méthode du voltage imposé permet de changer le potentiel de membrane tout en mesurant les courants ioniques, Hodgkin et Huxley n'avaient, pour déterminer la perméabilité ionique, qu'à examiner comment changent les propriétés du courant entrant précoce et du courant sortant retardé quand on fait varier le potentiel de membrane (Figure 3.2). Comme on l'a déjà vu, il ne passe pratiquement aucun courant ionique quand le potentiel de membrane est plus négatif que le potentiel de repos. Pour des valeurs plus positives, toutefois, non seulement les courants ioniques passent, mais ils changent d'intensité. Le courant précoce a une dépendance en forme de U à l'égard du potentiel de membrane: il augmente pour des dépolarisations allant jusque vers 0 mV, mais diminue pour des dépolarisations plus importantes. Au contraire, le courant retardé croît de façon monotone avec

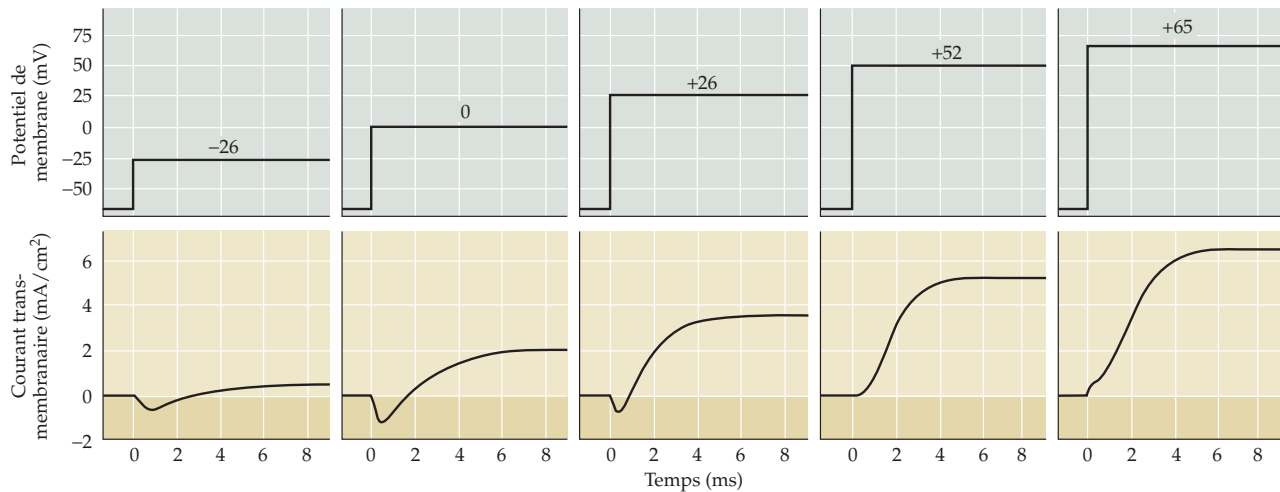


FIGURE 3.2 Courants produits par des dépolarisations membranaires de différents niveaux. Le courant précoce commence par augmenter, puis il diminue à mesure que la dépolarisation s'accroît; noter l'inversion de polarité de ce

courant pour des potentiels plus positifs que +55 mV environ. À l'inverse, le courant retardé augmente de façon monotone avec l'augmentation de la dépolarisation. (D'après Hodgkin et al., 1952. *J Physiol* 116 : 424-448.)

des valeurs positives croissantes du potentiel de membrane. Ces réponses différentes au potentiel de membrane apparaissent clairement si l'on trace, comme dans la figure 3.3, la courbe de l'intensité des deux composantes du courant en fonction du potentiel de membrane.

Rôle du Na^+ dans les courants initiaux

La sensibilité au voltage du courant entrant précoce fournit un indice important sur la nature des ions qui portent ce courant, dans la mesure où aucun courant ne

passage quand on impose un potentiel de membrane de +52 mV. Dans le cas des neurones de calmar étudiés par Hodgkin et Huxley, la concentration externe de Na^+ est de 440 mM et sa concentration interne de 50 mM (voir Tableau 2.1). Pour ce gradient de concentration, l'équation de Nernst prédit que le potentiel d'équilibre au Na^+ doit s'établir à +55 mV. Rappelons en outre ce que nous avons vu au chapitre 2, qu'il n'existe, au potentiel d'équilibre pour le Na^+ , aucun flux net de Na^+ à travers la membrane, même si celle-ci est hautement perméable au Na^+ . En conséquence, le fait que, pour un potentiel de membrane où il est impossible d'avoir un flux de Na^+ , on n'observe expérimentalement aucun passage de courant est une indication forte que le courant entrant initial est porté par une entrée de Na^+ dans l'axone. Le changement de sens de ce courant précoce à des potentiels plus positifs que E_{Na} indique de plus que ce courant est porté par le Na^+ : l'augmentation de la perméabilité au Na^+ à de tels potentiels doit en effet s'accompagner d'un flux de courant sortant dû à une sortie de Na^+ de l'axone sous l'effet de l'inversion du gradient électrochimique.

Il y a une façon encore plus probante de tester l'hypothèse que le Na^+ est porteur du courant entrant; elle consiste à examiner comment se comporte ce courant après élimination du Na^+ externe. La suppression du Na^+ dans le milieu extérieur à l'axone rend E_{Na} plus négatif; si la perméabilité au Na^+ augmente dans ces conditions, le courant devrait être sortant et le Na^+ devrait sortir de la cellule puisque son gradient électrochimique est inversé. Réalisée par Hodgkin et Huxley, cette expérience a donné les résultats présentés dans la figure 3.4. Après suppression du Na^+ externe, le courant entrant précoce voit sa polarité inversée et se transforme en un courant sortant pour un potentiel de membrane qui, en présence de Na^+ externe, provoquait un courant entrant. Ce résultat apporte la preuve incontestable que le courant entrant précoce qu'on enregistre en présence de Na^+ dans le milieu externe, est nécessairement dû à l'entrée de Na^+ dans le neurone.

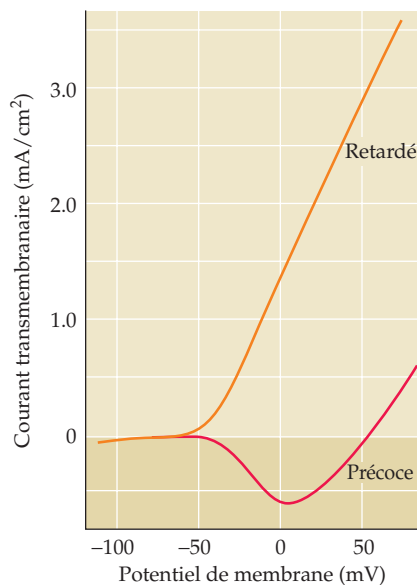


FIGURE 3.3 Relation entre l'intensité du courant transmembranaire et le potentiel de membrane, d'après des expériences telles que celle qu'illustre la figure 3.2. Alors que le courant retardé présente une croissance abrupte quand la dépolarisation augmente, le courant entrant précoce commence par augmenter, puis il diminue et se transforme en courant sortant aux alentours de +55 mV (valeur du potentiel d'équilibre des ions sodium). (D'après Hodgkin et al., 1952. *J Physiol* 116 : 424-448.)

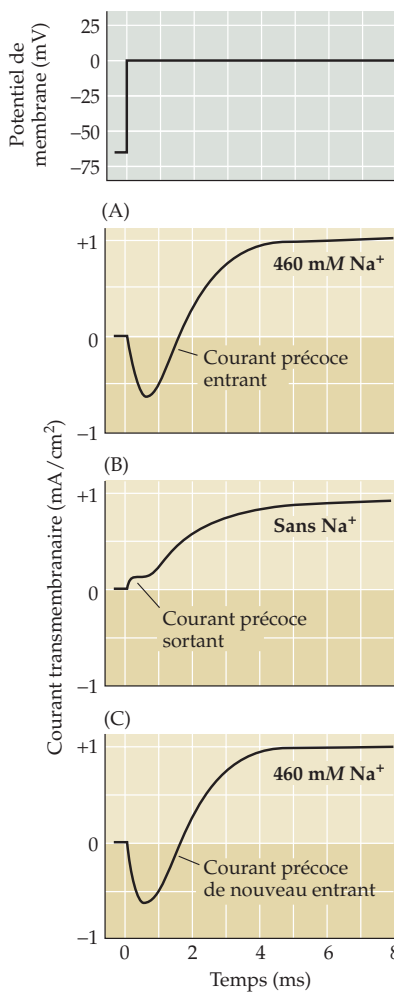


FIGURE 3.4 Dépendance du courant entrant précoce à l'égard du sodium. En présence de concentrations externes normales de sodium, la dépolarisation à 0 mV d'un axone de calmar produit un courant entrant initial. Toutefois, la suppression du Na^+ externe entraîne la transformation de ce courant entrant initial en courant sortant, effet qui disparaît si l'on rétablit le Na^+ externe. (D'après Hodgkin et Huxley, 1952. *J Physiol* 116 : 424-448.)

Rôle du K^+ dans les courants tardifs

Remarquons que, dans l'expérience de la figure 3.4, la suppression du Na^+ externe n'a guère d'effet sur le courant sortant qui passe, après plusieurs millisecondes de dépolarisation de la membrane neuronique. Ce résultat démontre que le courant sortant retardé est nécessairement causé par le flux d'un ion autre que le Na^+ . Toute une série de données, obtenues par Hodgkin et Huxley et par d'autres chercheurs, ont montré que ce courant sortant retardé est dû à une sortie de K^+ hors du neurone. La démonstration la plus nette de l'implication du K^+ est donnée par le fait que le flux de K^+ sortant, mesuré en chargeant l'intérieur du neurone en K^+ radioactif, est en étroite corrélation avec l'intensité du courant sortant retardé.

Prises globalement, les expériences de voltage imposé montrent qu'en rendant le potentiel de

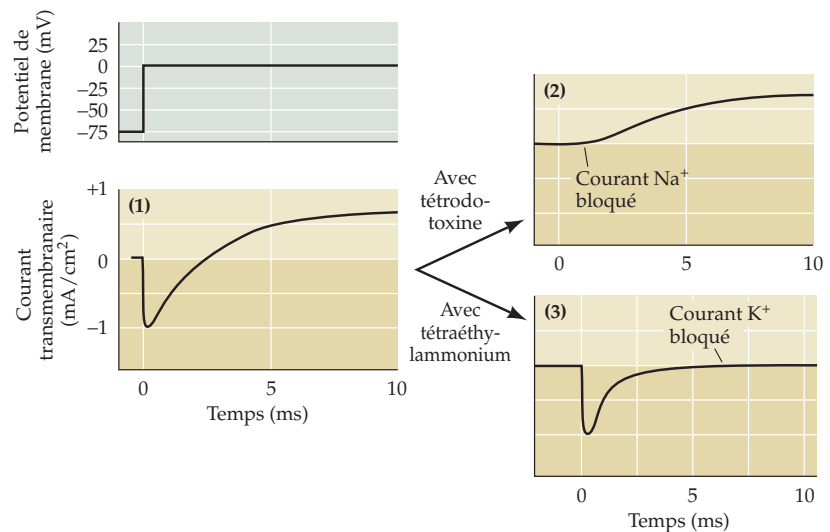


FIGURE 3.5 Séparation pharmacologique des courants Na^+ et K^+ en leurs composantes sodique et potassique. La courbe en (1) représente le courant qui traverse la membrane d'un axone de calmar quand elle est dépolarisée à 0 mV, en situation de contrôle. (2) Le traitement par la tétrodotoxine fait disparaître le courant sodique précoce, mais laisse subsister le courant potassique retardé. (3) L'addition de tétraéthylammonium bloque le courant potassique sans affecter le courant sodique. (D'après Moore *et al.*, 1967. *J Gen Physiol* 50 : 1401-1411 et Armstrong et Binstock, 1965. *J Gen Physiol* 48 : 859-872)

membrane plus positif que le potentiel de repos, on produit deux effets : un flux entrant (afflux) précoce de Na^+ dans le neurone suivi d'un flux sortant (efflux) retardé de K^+ . L'afflux précoce de Na^+ produit un courant entrant transitoire, tandis que l'efflux retardé de K^+ produit un courant sortant de longue durée. La différence de décours temporel et de sélectivité ionique des deux flux suggère que les changements du potentiel de membrane activent deux mécanismes différents de perméabilité ionique. La confirmation qu'il existe bien deux mécanismes distincts a été apportée par l'étude pharmacologique de substances qui affectent spécifiquement chacun de ces deux courants (Figure 3.5). La **tétrodotoxine**, alcaloïde neurotoxique que l'on trouve chez certains poissons-globes, chez des grenouilles tropicales et chez des salamandres, bloque le courant Na^+ sans toucher au courant K^+ . À l'inverse, les **ions tétraéthylammonium** bloquent les courants K^+ sans affecter les courants Na^+ . La sensibilité différentielle des courants Na^+ et K^+ à ces substances fournit une preuve supplémentaire solide que les voies qu'empruntent les flux de Na^+ et de K^+ ont des perméabilités indépendantes. Comme on le discutera au chapitre 4, on sait aujourd'hui que ces voies sont des protéines membranaires, appelées canaux ioniques, présentant des perméabilités sélectives soit au Na^+ , soit au K^+ . La tétrodotoxine, le tétraéthylammonium ainsi que d'autres agents pharmacologiques agissant sur des types spécifiques de canaux ioniques se sont avérés des outils d'une utilité extraordinaire pour caractériser ces molécules canaux (voir Encadré 4B).

CONCEPT 3.3

Les courants ioniques dépendant du voltage proviennent de deux conductances membranaires dépendant du voltage

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 3.3.1** Décrire les propriétés des conductances Na^+ et K^+ dépendant du voltage.
- 3.3.2** Résumer comment ces conductances dépendant du voltage produisent les courants Na^+ et K^+ dépendant du voltage.

Conductance membranaire

L'objectif suivant que se fixèrent Hodgkin et Huxley fut de décrire mathématiquement les changements de perméabilité au Na^+ et au K^+ . Pour ce faire, ils supposèrent que les courants ioniques sont dus à des changements de la **conductance membranaire**, que l'on définit comme l'inverse de la résistance membranaire; ainsi, la conductance membranaire est en étroite relation avec la perméabilité membranaire, bien qu'elle ne lui soit pas

identique. Pour évaluer les mouvements ioniques d'un point de vue électrique, il est commode de les décrire en termes de conductances ioniques plutôt que de perméabilités ioniques. Pour l'usage que nous en ferons ici, perméabilité et conductance peuvent être considérées comme synonymes. Si la conductance membranaire (g) obéit à la loi d'Ohm (qui dit que la tension est égale au produit du courant par la résistance), alors le courant ionique qui passe lorsque la conductance membranaire augmente est donné par la formule

$$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}} (V_m - E_{\text{ion}})$$

où I_{ion} est le courant ionique, V_m le potentiel de membrane et E_{ion} le potentiel d'équilibre pour l'ion qui s'écoule par la conductance g_{ion} . La différence entre V_m et E_{ion} est le gradient électrochimique (ou *driving force*) de l'ion considéré.

Hodgkin et Huxley ont utilisé cette formule simple pour calculer la dépendance des conductances sodique et potassique à l'égard du temps et du potentiel de membrane. Ils connaissaient déjà V_m , qui n'est rien d'autre que le voltage imposé par leur appareillage

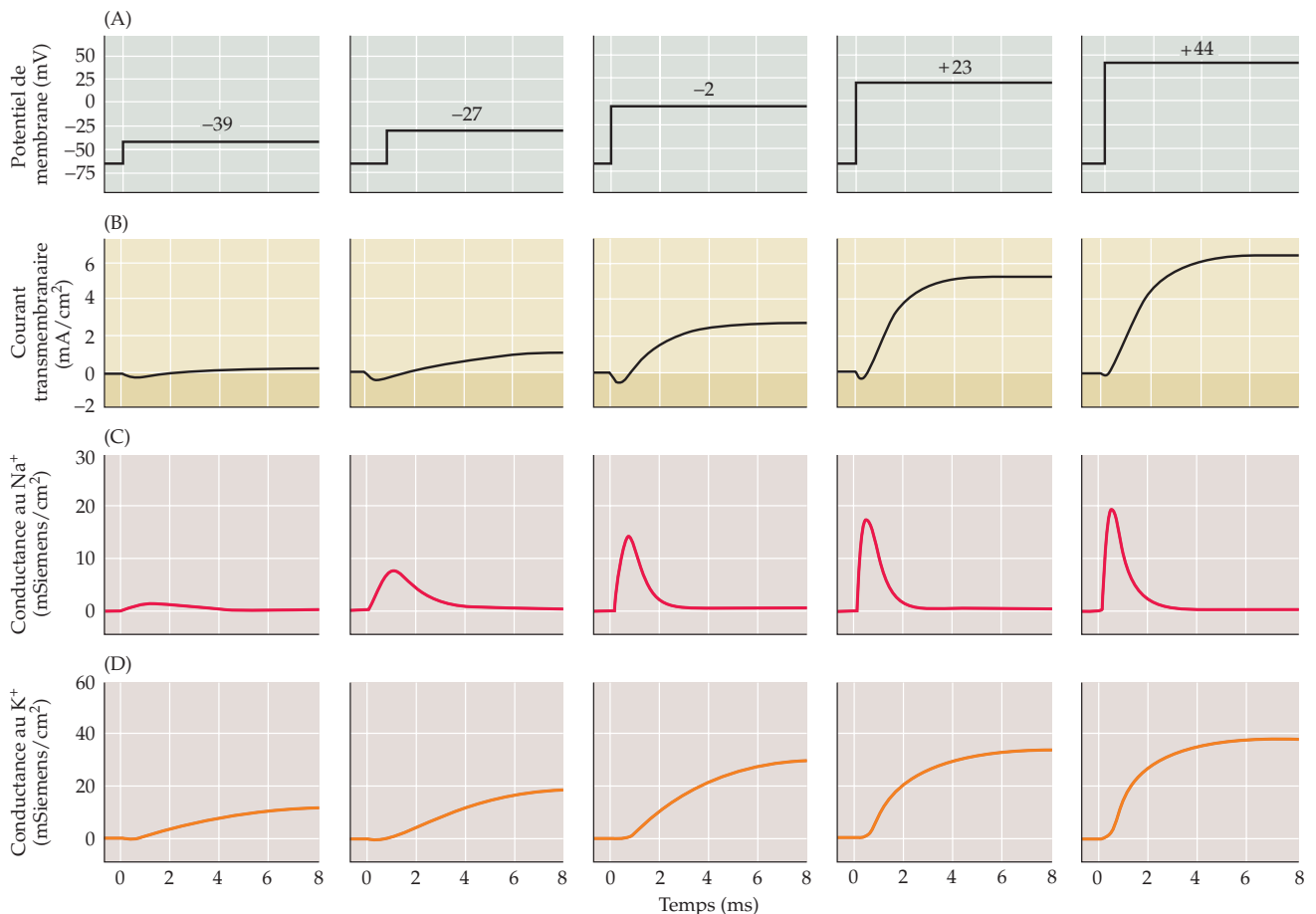


FIGURE 3.6 Les changements de conductance membranaire qui sont à la base du potentiel d'action dépendent du voltage et du temps. Différents niveaux de dépolarisation de la membrane. (A) déterminent différents courants transmembranaires (B). Au-dessous, sont représentées les conductances sodique (C) et potassique (D) calculées d'après ces courants. La valeur de crête de la conductance

sodique et la valeur en régime stabilisé de la conductance potassique augmentent toutes les deux quand le potentiel de membrane devient plus positif. En outre, plus la dépolarisation est importante, plus vite se font l'activation des deux conductances et l'inactivation de la conductance sodique. (D'après Hodgkin et Huxley, 1952. *J Physiol* 116: 473-493.)

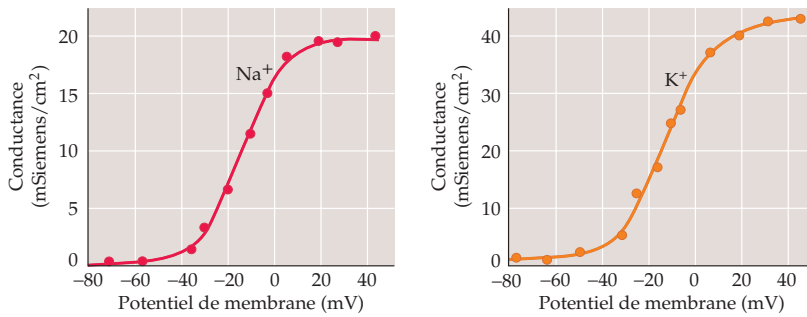


FIGURE 3.7 La dépolarisation augmente les conductances sodique et potassique de l'axone géant de calmar. La valeur de crête de la conductance sodique et la valeur en régime stabilisé de la conductance potassique augmentent toutes les deux de façon abrupte quand la membrane est dépolarisée. (D'après Hodgkin et Huxley, 1952 *J Physiol* 116: 473-493.)

(Figure 3.6A) ; ils pouvaient déterminer E_{Na} et E_K d'après les concentrations ioniques présentes des deux côtés de la membrane axonale (voir Tableau 2.1). Les courants portés par Na^+ (I_{Na}) et par K^+ (I_K) pouvaient être déterminés l'un et l'autre d'après les enregistrements des courants membranaires résultant de la dépolarisation (Figure 3.6B) en mesurant la différence entre les courants enregistrés en présence et en absence de Na^+ externe (comme indiqué dans la figure 3.4). À partir de ces mesures, Hodgkin et Huxley ont pu calculer g_{Na} et g_K (Figure 3.6C, D) et en tirer deux conclusions fondamentales. La première est que les conductances au Na^+ et au K^+ changent en fonction du temps. Il faut un certain temps, par exemple, pour rendre opérationnelles les conductances sodique et potassique (on parle alors d'**activation**). La conductance potassique, notamment, présente un délai marqué et n'atteint son maximum qu'au bout de plusieurs millisecondes (Figure 3.6D). La conductance sodique atteint son maximum plus rapidement (Figure 3.6C). L'activation plus rapide de la conductance sodique fait que le courant entrant de Na^+ qui en résulte, précède le courant sortant retardé de K^+ (Figure 3.6B).

Mais si la conductance au Na^+ croît rapidement, elle décline tout aussi rapidement, quand bien même la membrane est maintenue dépolarisée. Ce fait montre que la dépolarisation n'a pas comme seul effet l'activation de la conductance sodique, mais aussi sa décroissance progressive ou **inactivation**. La conductance potassique de l'axone de calmar ne subit pas d'inactivation de cette sorte ; ainsi, tandis que les conductances au Na^+ et au K^+ ont en commun une activation dépendant du temps, seule la conductance au Na^+ présente une inactivation. (On a, depuis, découvert, dans d'autres types de cellules nerveuses, des conductances au K^+ qui s'inactivent ; voir Chapitre 4). Le décours temporel des conductances au Na^+ et au K^+ est également dépendant du voltage, la vitesse de l'activation et de l'inactivation augmentant aux dépolarisations les plus fortes. Cette donnée explique le décours temporel plus rapide des courants membranaires enregistrés aux niveaux de dépolarisation les plus élevés.

Les conductances dépendent du voltage

La seconde conclusion qui ressort des calculs de Hodgkin et Huxley est que les conductances au Na^+ et au K^+ sont toutes deux dépendantes du voltage,

c'est-à-dire que chacune d'elles augmente d'autant plus que le neurone est plus dépolarisé. La figure 3.7 illustre cette relation en donnant la courbe de chaque conductance maximale (telle que mesurée sur la figure 3.6C et D) en fonction du potentiel de membrane. On notera que les deux conductances ont des dépendances similaires à l'égard du voltage ; elles sont très faibles pour des potentiels négatifs, atteignent leur maximum aux potentiels très positifs et présentent une très grande sensibilité aux changements du potentiel de membrane pour les potentiels intermédiaires. L'observation que ces conductances sont sensibles au potentiel de membrane montre que le mécanisme qui les sous-tend est d'une façon ou d'une autre sensible au voltage transmembranaire.

Au total, les expériences de voltage imposé menées par Hodgkin et Huxley ont montré que les courants ioniques qui passent quand la membrane du neurone est dépolarisée sont dus à trois processus différents dépendant du voltage et du temps : (1) l'activation de la conductance au Na^+ , (2) l'activation de la conductance au K^+ et (3) l'inactivation de la conductance au Na^+ .

CONCEPT 3.4

Les potentiels d'action peuvent être reconstitués sur la base des propriétés des conductances Na^+ et K^+ dépendant du voltage

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 3.4.1** Expliquer comment les conductances Na^+ et K^+ dépendant du voltage contribuent à la génération des potentiels d'action.
- 3.4.2** Décrire les relations de rétroaction entre ces conductances et comment ces relations confèrent aux potentiels d'action des propriétés « tout ou rien ».

Modèle mathématique du potentiel d'action

En se fondant sur leurs mesures expérimentales, Hodgkin et Huxley ont pu établir un modèle mathématique détaillé des changements des conductances sodique et potassique, en vue de déterminer si les seuls changements de ces deux conductances sont suffisants pour produire un potentiel d'action. À l'aide de ces données, ils ont pu effectivement reconstituer avec une précision remarquable la forme et le décours temporel du potentiel d'action (Figure 3.8A). Le modèle de Hodgkin et Huxley prédit en outre d'autres propriétés du potentiel d'action

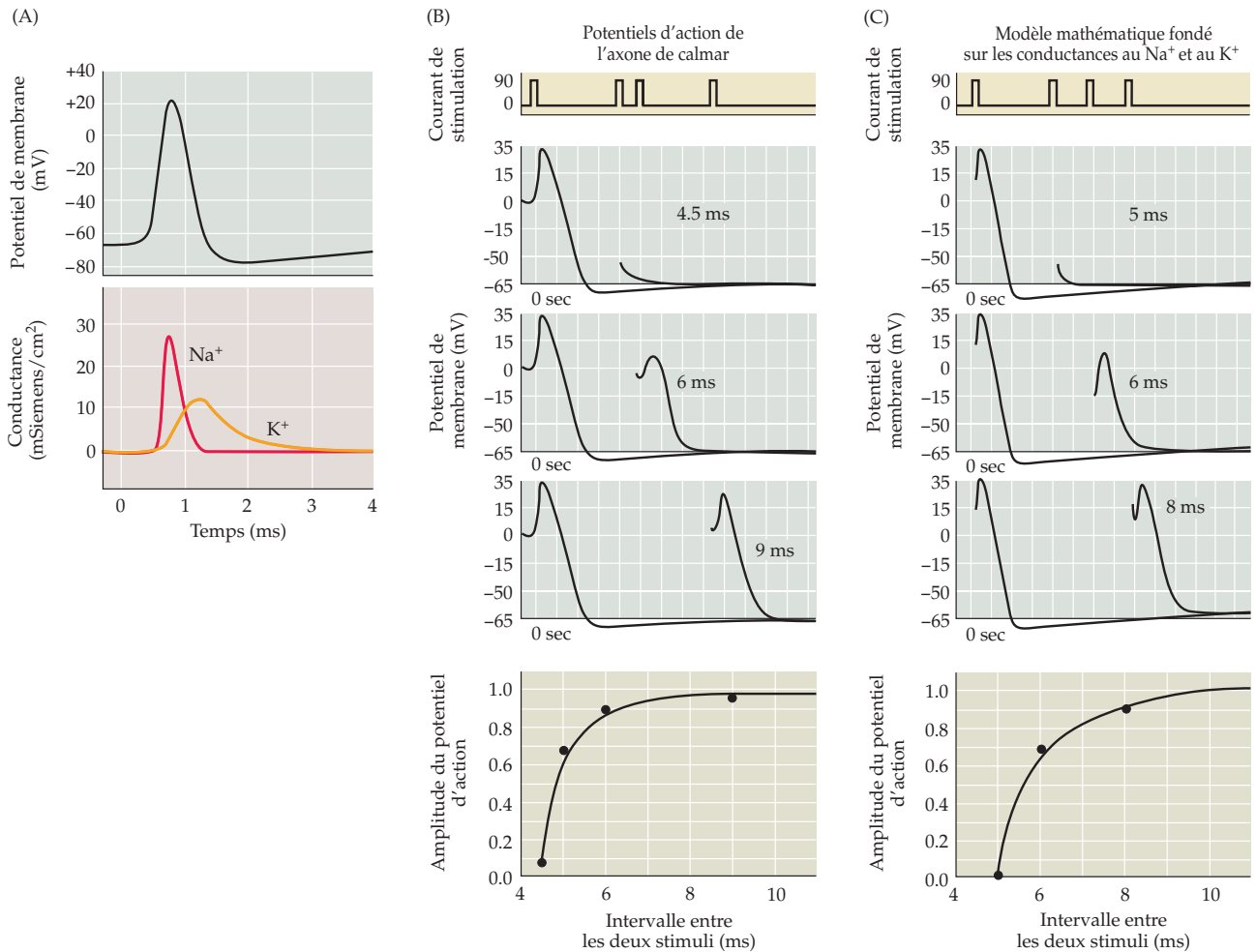


FIGURE 3.8 Reconstitution mathématique du potentiel d'action. (A) Reconstitution d'un potentiel d'action (courbe en noir) avec les changements sous-jacents des conductances sodique (courbe en rouge) et potassique (courbe en jaune). La taille et le déroulement temporel du potentiel d'action ont été calculés en utilisant uniquement les propriétés de g_{Na} et de g_K mesurées dans des expériences de voltage imposé. (B) On peut observer la période réfractaire en stimulant un axone avec deux

échelons de courants séparés l'un de l'autre par un intervalle de durée variable. Alors que le premier stimulus déclenche à tout coup un potentiel d'action, si le second stimulus est délivré durant la période réfractaire, il ne déclenche qu'un potentiel d'action de faible amplitude (voire aucune réponse). (C) Le modèle mathématique simule avec précision les réponses de l'axone durant la période réfractaire. (D'après Hodgkin et Huxley, 1952. *J Physiol* 116: 507-544.)

de l'axone de calmar. On sait bien, par exemple, qu'après un potentiel d'action l'axone présente une brève **période réfractaire** pendant laquelle il ne répond pas à de nouvelles excitations (Figure 3.8B). Le modèle reproduit de très près cette propriété (Figure 3.8C).

Le modèle de Hodgkin et Huxley a également apporté de nombreux éclaircissements sur la façon dont est produit le potentiel d'action. La figure 3.8A montre un potentiel d'action reconstitué ainsi que le déroulement temporel des conductances au Na⁺ et au K⁺. La coïncidence de l'augmentation initiale de la conductance au Na⁺ avec la phase ascendante rapide du potentiel d'action démontre que c'est l'accroissement sélectif de cette conductance sodique qui est responsable du démarrage du potentiel d'action. Cet accroissement de la conductance sodique fait entrer du Na⁺ dans le neurone, ce qui dépolarise la membrane jusqu'à un niveau proche de E_{Na} . La vitesse de dépolarisation diminue par la suite, d'une part parce que le gradient électrochimique

agissant sur le Na⁺ se réduit et d'autre part parce que la conductance au Na⁺ s'inactive. En même temps, la dépolarisation active lentement la conductance potassique dépendant du voltage, ce qui amène le K⁺ à quitter la cellule et la membrane à se repolariser aux environs de E_K . Comme la conductance au K⁺ devient momentanément plus élevée qu'elle ne l'est en condition de repos, le potentiel de membrane devient même, brièvement, plus négatif que le potentiel de repos normal (hyperpolarisation consécutive ou *undershoot*). L'hyperpolarisation de la membrane rend alors non opérationnelle la conductance potassique dépendant du voltage (ainsi que toute conductance sodique qui ne serait pas inactivée); ceci permet au potentiel de membrane de retourner à son niveau de repos. Le déroulement relativement lent de mise hors fonction de la conductance potassique ainsi que l'inactivation persistante de la conductance sodique sont responsables de la période réfractaire (voir aussi la figure 3.10 ci-dessous).

Boucles de rétroaction sous-jacentes à la génération du potentiel d'action

Ce mécanisme de production du potentiel d'action constitue une boucle de rétroaction positive : l'activation de la conductance sodique dépendant du voltage accroît l'entrée de Na^+ dans le neurone, ce qui entraîne la dépolarisation de la membrane, qui conduit à l'activation d'une conductance sodique accrue, à l'entrée de Na^+ en plus grande quantité et à une dépolarisation encore plus grande (Figure 3.9). Cette rétroaction positive continue sans s'atténuer jusqu'à ce que l'inactivation de la conductance au Na^+ et l'activation de la conductance au K^+ ramènent le potentiel de membrane à son niveau de repos. Étant donné qu'une fois démarrée, cette boucle de rétroaction positive se maintient grâce aux propriétés intrinsèques du neurone, à savoir la dépendance des conductances ioniques à l'égard du voltage, le potentiel d'action est auto-entretenu ou **régénératif**. Cette propriété régénérative explique que les potentiels d'action aient un comportement par tout ou rien (voir Figure 2.1) et pourquoi ils ont un seuil. L'activation retardée de la conductance au K^+ représente une boucle de rétroaction négative qui finit par ramener la membrane à son état de repos.

En reconstituant le potentiel d'action et toutes ses caractéristiques, Hodgkin et Huxley ont montré que les

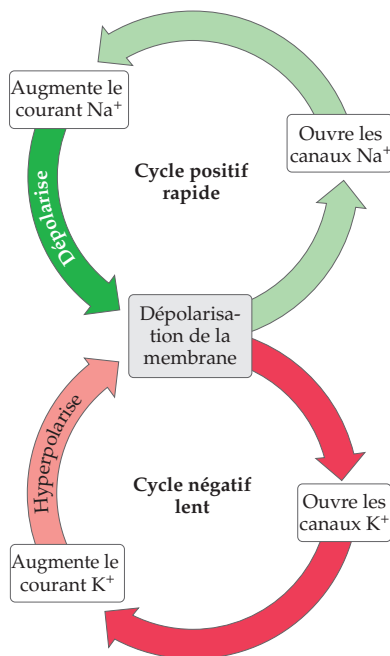


FIGURE 3.9 Cycles de rétroaction responsables des changements du potentiel de membrane au cours d'un potentiel d'action. La dépolarisation de la membrane enclenche rapidement un cycle de rétroaction positive alimenté par l'activation dépendant du voltage de la conductance sodique. Ce phénomène est suivi par la mise en marche, plus lente, d'une boucle de rétroaction négative, où la dépolarisation active une conductance potassique qui contribue à repolariser la membrane et à mettre fin au potentiel d'action.

propriétés des conductances au Na^+ et au K^+ sensibles au voltage, jointes aux gradients électrochimiques que créent les transporteurs d'ions, suffisent pour expliquer les potentiels d'action. Par leur utilisation de méthodes aussi bien théoriques qu'expérimentales, ils ont apporté un degré inégalé de rigueur à l'étude d'un problème depuis longtemps posé et atteint un niveau de preuve scientifique rare en biologie.

CONCEPT 3.5 Les potentiels d'action permettent une signalisation électrique à longue distance

OBJECTIF D'APPRENTISSAGE

3.5.1 Décrire comment les mécanismes impliqués dans la génération du potentiel d'action permettent la propagation d'un potentiel d'action.

Comment les conductances dépendant du voltage permettent aux potentiels d'action de se propager

Les mécanismes dépendant du voltage qui assurent l'émission du potentiel d'action expliquent aussi la transmission à longue distance de ces signaux électriques. Nous avons vu au chapitre 2 que les neurones sont de relativement mauvais conducteurs de l'électricité, tout au moins en comparaison d'un câble électrique. Malgré ces propriétés passives médiocres, les potentiels d'action peuvent se propager le long des axones sur de longues distances. Comment est-ce possible ? Le mécanisme de propagation du potentiel d'action est facile à appréhender si on comprend comment il est généré et comment le courant se propage de façon passive le long de l'axone. Un stimulus dépolarisant – généralement un potentiel postsynaptique ou un potentiel récepteur dans le cas d'un neurone intact ou bien un échelon de courant dans une expérience telle que celle décrite Figure 3.10 – provoque une dépolarisation locale de l'axone et, par là même, l'ouverture, en cet endroit, des canaux Na^+ sensibles au voltage. L'ouverture des canaux sodiques crée un flux entrant de Na^+ et la dépolarisation du potentiel de membrane qui en résulte déclenche un potentiel d'action en ce point. Une partie du courant local émanant du potentiel d'action va faire l'objet d'une conduction passive dans l'axone et s'y propager de la même façon que des courants infraliminaires (voir Figure 2.3). Remarquons que ce courant passif ne nécessite pas le mouvement de Na^+ le long de l'axone, mais peut être produit par un transfert de charge, de façon un peu similaire à ce qui se produit lorsqu'un câble électrique conduit passivement l'électricité via un flux d'électrons. Cette conduction passive de courant va dépolariser la membrane dans les régions adjacentes de l'axone et y déterminer l'ouverture de canaux sodiques. La dépolarisation locale y déclenche alors un potentiel d'action qui se propage à son tour en répétant le même cycle jusqu'à ce que l'extrémité de l'axone soit atteinte. La propagation du potentiel

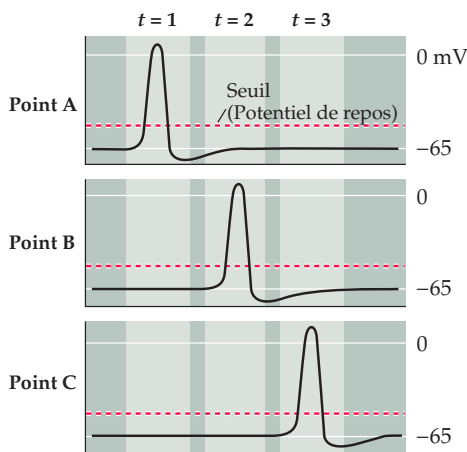
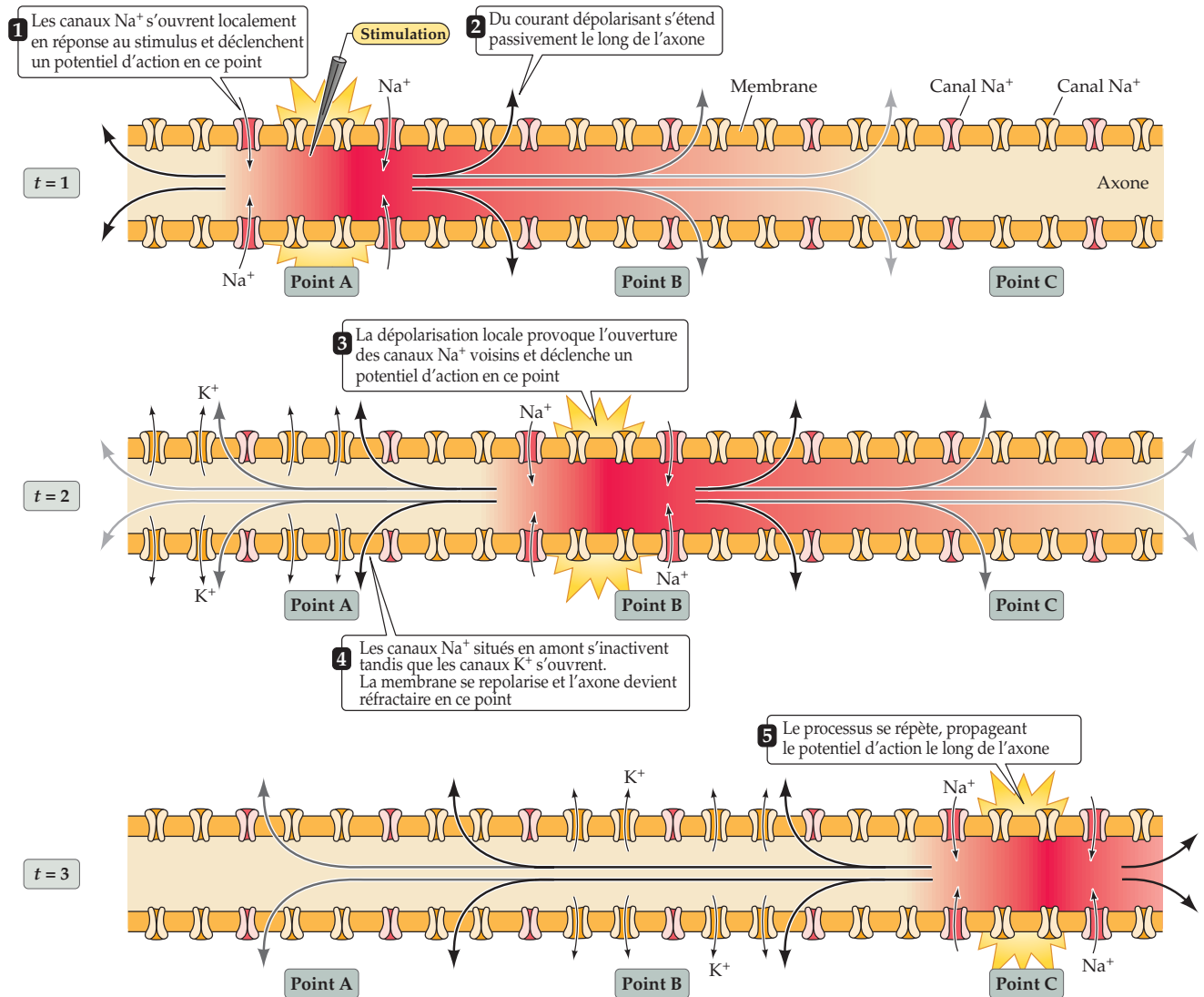


FIGURE 3.10 La propagation du potentiel d'action exige une conduction active et une conduction passive du courant. La dépolarisation d'un point de l'axone au point A provoque localement l'ouverture de canaux Na⁺ et déclenche un potentiel d'action à cet endroit (temps $t = 1$). Le courant entrant ainsi produit s'étend passivement le long de l'axone, et dépolarise la région adjacente (point B). Un peu plus tard ($t = 2$), la dépolarisation de la région adjacente de la membrane a ouvert les canaux Na⁺ de la région B, y provoquant le déclenchement d'un potentiel d'action ainsi qu'un nouveau courant entrant qui s'étend à son tour passivement à la région voisine (point C), un peu plus loin sur l'axone. Plus tard encore ($t = 3$), le potentiel d'action s'est propagé un peu plus loin. Ce cycle continue sur toute la longueur de l'axone. Noter qu'au fur et à mesure que le potentiel d'action se propage, la membrane se repolarise sous l'effet de l'ouverture des canaux K⁺ et de l'inactivation des canaux Na⁺. Le potentiel d'action laisse ainsi derrière lui un «sillage» de réfractorité qui empêche sa propagation à rebours. Le panneau inférieur gauche présente le déroulement temporel des variations du potentiel de membrane aux points A, B et C.

d'action requiert donc l'action coordonnée de deux formes de conduction du courant, l'une passive, l'autre active empruntant des canaux ioniques dépendant du voltage. En faisant office d'amplificateur en chacun des points de l'axone, les propriétés régénératives de l'ouverture des canaux sodiques permettent la propagation par tout ou rien des potentiels d'action et assurent ainsi la transmission à longue distance des signaux électriques.

Rôle de la période réfractaire

Nous avons vu qu'après un potentiel d'action, les axones présentent une période réfractaire : il leur est momentanément plus difficile d'émettre de nouveaux potentiels (voir Figure 3.8B). La période réfractaire limite donc le nombre de potentiels d'action qu'une cellule nerveuse donnée peut émettre par unité de temps. Des neurones de types différents émettront des potentiels d'action avec des fréquences maximales différentes, à cause de la différence de densité et de nature de leurs canaux ioniques. Comme il a été dit plus haut, la période réfractaire est due au fait que la dépolarisation qui entraîne l'ouverture des canaux sodiques, entraîne aussi avec un temps de retard l'activation des canaux potassiques et l'inactivation des canaux sodiques ; en conséquence de quoi l'axone subit une réduction temporaire de sa capacité d'émettre un autre potentiel d'action. Le potentiel d'action se propage le long de l'axone en laissant derrière lui les canaux Na^+ inactivés et les canaux K^+ activés pour un court moment. La réfractorité de la région membranaire où un potentiel d'action vient d'être émis en empêche la réexcitation (voir Figure 3.10) ; il s'agit là d'une caractéristique importante qui évite que les potentiels d'action ne se propagent à rebours vers leur point d'origine. Elle garantit une conduction unidirectionnelle depuis leur point de départ ordinaire, à proximité du corps cellulaire du neurone, jusqu'aux terminaisons synaptiques à l'extrémité distale de l'axone.

CONCEPT 3.6

La myélinisation augmente la vitesse de conduction du potentiel d'action

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- 3.6.1** Identifier ce qui limite la vitesse de propagation du potentiel d'action.
- 3.6.2** Expliquer comment la myéline accélère considérablement la vitesse de conduction du potentiel d'action.

Augmentation de la vitesse de conduction par la myélinisation

Le mécanisme de propagation du potentiel d'action a pour conséquence qu'il apparaît de plus en plus tard au fur et à mesure qu'on s'éloigne du point où il a été initié (Figure 3.10, panneau inférieur gauche). Le potentiel d'action a donc une **vitesse de conduction** mesurable,

qui définit le temps nécessaire pour qu'une information électrique voyage d'un bout à l'autre du neurone et qui limite donc la transmission des informations dans le système nerveux. Il n'est donc guère surprenant que divers mécanismes se soient mis en place pour l'optimiser. La propagation des potentiels d'action faisant appel à une conduction à la fois passive et active du courant, ce sont ces deux phénomènes qui vont en déterminer la vitesse. Un moyen d'améliorer la conduction passive consiste à accroître le diamètre de l'axone, ce qui a pour effet de diminuer la résistance interne au passage passif du courant. Par exemple, la comparaison des vitesses de conduction des axones des types A α et A γ de neurones moteurs humains (tableau 3.1) illustre ce point : en augmentant le diamètre des axones de seulement 2,5 fois, la vitesse de conduction augmente de 20 fois. Les axones géants encore plus grands des invertébrés tels que les calmars ont probablement évolué parce qu'ils augmentent la vitesse de conduction du potentiel d'action et améliorent ainsi la capacité de ces créatures à échapper rapidement aux prédateurs.

Une autre stratégie encore plus efficace pour améliorer la conduction passive du courant est d'isoler la membrane axonique ; en empêchant ainsi l'axone de laisser fuir le courant, on augmente la distance sur laquelle il peut y avoir conduction passive d'un courant local.

Cette stratégie se manifeste chez les vertébrés par la **myélinisation** des axones ; il s'agit d'un processus par lequel les oligodendrocytes du système nerveux central (et les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique) entourent l'axone d'un manchon de **myéline**, substance formée de multiples couches de membranes gliales étroitement accolées (Figure 3.11A ; voir aussi chapitre 1). En agissant comme isolant électrique,

TABLEAU 3.1 Vitesses de conduction des axones

Axone	Vitesse de conduction (m/s)	Diamètre (μm)	Myélinisation
Calmar géant	25	500	Non
Humain			
Neurones moteurs			
Type A α	80–120	13–20	Oui
Type A γ	4–24	5–8	Oui
Neurones sensoriels			
Type A α	80–120	13–20	Oui
Type A β	35–75	6–12	Oui
Type A δ	3–35	1–5	Fine
Type C	0.5–2.0	0.2–1.5	Non
Autonome			
Type B préganglionnaire	3–15	1–5	Oui
Type C préganglionnaire	0.5–2.0	0.2–1.5	Non

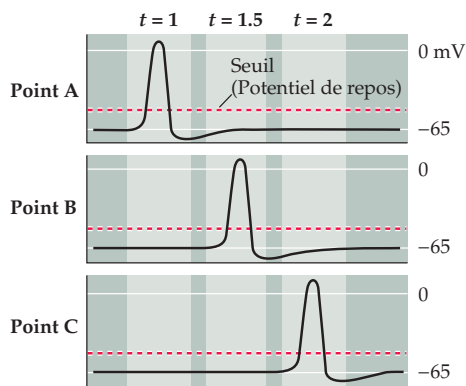
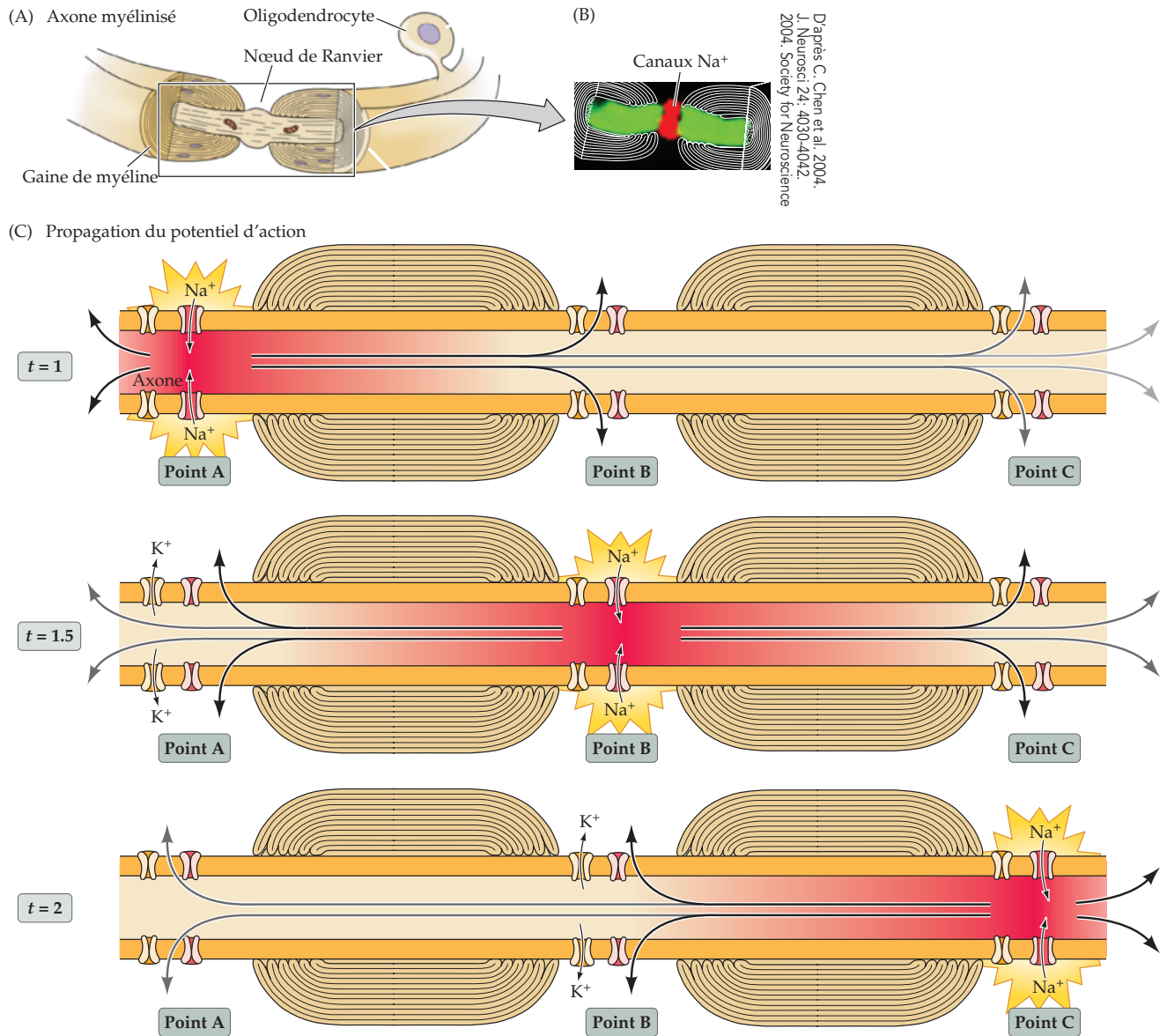


FIGURE 3.11 Conduction saltatoire du potentiel d'action le long d'un axone myélinisé. (A) Schéma d'un axone myélinisé. (B) Localisation des canaux Na^+ activés par le voltage (en rouge) à un nœud de Ranvier d'un axone myélinisé du nerf optique. La couleur bleue indique une protéine appelée Caspr qui se situe de part et d'autre du nœud de Ranvier. (C) Le courant local produit par le déclenchement d'un potentiel d'action à un endroit donné s'étend aux régions adjacentes, comme le décrit la figure 3.10. Mais la présence de myéline empêche ce courant local de fuir par la membrane internodale; il s'étend donc plus loin qu'il ne le ferait en l'absence de myéline, atteignant plusieurs nœuds adjacents (pour plus de clarté, un seul nœud est indiqué). Par ailleurs, les canaux Na^+ activés par le voltage ne sont présents qu'aux nœuds de Ranvier (des canaux K^+ sont présents aux nœuds de Ranvier de certains neurones seulement). Cette disposition signifie que la production active de courants activés par le voltage ne peut se faire qu'à ces endroits dépourvus de myéline. La conduction accélérée du potentiel d'action est figurée par le déroulement temporel plus rapide des variations du potentiel de membrane aux points A, B et C.

La référence incontournable en neurosciences

Qu'est-ce que le système nerveux ? Comment fonctionnent et communiquent les cellules qui le constituent ?

Véritable bible des neurosciences, ce manuel richement illustré expose les concepts de base de la discipline, les théories et les principaux domaines de recherche actuels.

Cette 7^e édition comprend des nouveautés majeures :

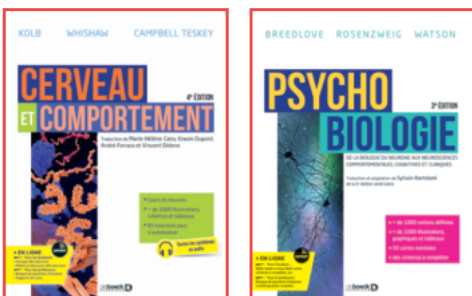
- Des objectifs d'apprentissage et des concepts clés ;
- Une reconfiguration de la présentation des systèmes sensoriels, notamment la vision, le goût et l'olfaction ;
- Une mise à jour approfondie de la présentation du développement cérébral et des fonctions cognitives supérieures.

Elle offre, par ailleurs :

- Des **applications cliniques** concrètes ;
- De multiples **exemples**.

Neurosciences sera le meilleur allié des étudiants de 1^{er} cycle en médecine, biologie ou psychologie, ainsi que des étudiants des cycles supérieurs et des professionnels des neurosciences.

Chez le même éditeur



Les auteurs

Cet ouvrage est le fruit de la collaboration de **Dale Purves** (émérite), **George J. Augustine**, **Jennifer M. Groh**, **Scott A. Huettel**, **Anthony-Samuel LaMantia** et **Leonard E. White**. Tous sont neuroscientifiques de renommée internationale.

Les traducteurs

Philippe Gailly est docteur en médecine (Université catholique de Louvain) et en biophysique (University of Virginia). Il est professeur de physiologie et de neurosciences.

Nicolas Tajeddine est docteur en médecine et en sciences biomédicales (Université catholique de Louvain). Il est professeur de physiologie des systèmes et doyen de la faculté de Médecine à l'UCLouvain.

Jean-Marie Coquery est professeur honoraire à l'Université de Lille 1. Ses travaux portent sur les activités motrices et attentionnelles ainsi que leur influence sur l'intégration sensorielle.

+ EN LIGNE

► Pour les étudiants
+ de 500 exercices

► Pour les professeurs
Banque de questions d'examen
et supports de cours

75,90 €



978-2-8073-4831-8

www.deboecksuperieur.com