

ments de 0,01 °C. Dès lors, les neurones sensibles à la température situés tant dans l'hypothalamus que dans la moelle épinière, sont tout à fait importants pour relayer les réponses physiologiques qui maintiennent stable la température du corps. Mais ce sont les thermorécepteurs de la peau qui contribuent à la perception de la température de notre environnement.

Bien que nous ne connaissions encore que peu de choses de la structure des thermorécepteurs cutanés, nous savons cependant que la sensibilité à la température n'est pas une propriété uniforme de l'ensemble de la peau. Par exemple, vous pouvez utiliser une petite sonde chaude ou froide et tester vous-même la sensibilité de différentes parties de votre peau à des changements de température. Ainsi vous verrez que certaines zones, d'une surface d'environ 1 mm de diamètre, ne sont sensibles qu'au chaud ou au froid, mais pas aux deux. Cela illustre alors le fait que des récepteurs différents sont impliqués dans la détection du chaud et du froid. De même, de petites régions situées entre ces zones sensibles au chaud ou au froid paraissent insensibles aux variations de température.

La sensibilité d'un neurone aux variations de température dépend du type de canaux ioniques qu'il exprime. La découverte des canaux responsables de la perception d'augmentations de température douloureuses, supérieures à 43 °C (*Encadré 12.5*), a amené à se poser la question de l'existence de canaux proches de ceux-là, susceptibles de détecter d'autres gammes de température. Un peu comme les ingrédients des sauces pimentées ont contribué à l'identification de protéines récepteurs sensibles « au chaud », le menthol a été utilisé pour caractériser d'éventuels récepteurs « au froid », en rapport avec le caractère rafraîchissant de la menthe. Le menthol, qui produit cette sensation de froid, active effectivement un type de récepteur particulier, nommé Trpm8, qui se trouve également activé par des baisses de température non douloureuses, au-dessous de 25 °C.

Nous savons aujourd'hui que les thermorécepteurs comprennent six sous-types de canaux Trp distincts, qui leur confèrent des sensibilités à la température différentes (*Fig. 12.34*). En règle générale, différents thermorécepteurs appa-

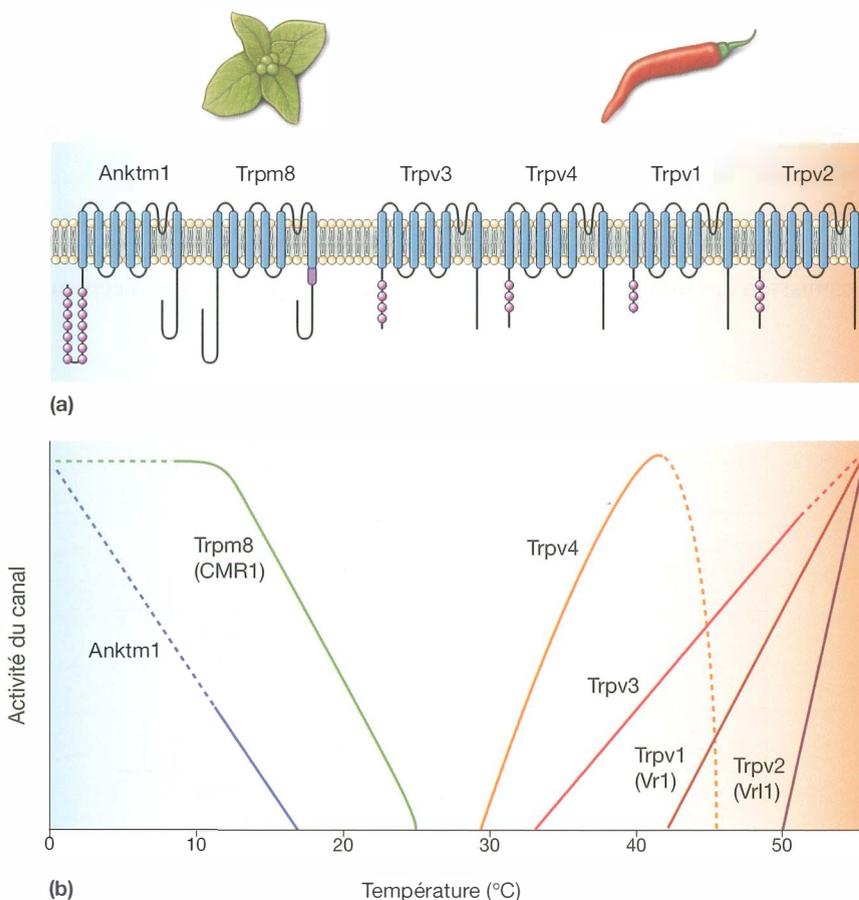


Figure 12.34 – Canaux ioniques de type Trp sensibles à différentes températures.

(a) Organisation topologique générale de ces protéines Trp sensibles à la température. Trpm8 et Trpv1 sont sensibles, respectivement, au menthol et à la capsaïcine. (b) Ce diagramme représente la réponse des différents canaux en fonction de la température. Les lignes en pointillé indiquent les réponses attendues, encore non démontrées expérimentalement. (Source: adapté de Patapoutian *et al.*, 2003, Fig. 3.)

Système moteur somatique

Les muscles peuvent être subdivisés en deux grandes catégories : les muscles striés et les muscles lisses, sur la base de leur observation au microscope. Les **muscles lisses** sont ceux du tractus digestif et de la paroi des artères, entre autres, et ils sont innervés par le système nerveux autonome (voir chapitre 15). Ces muscles lisses jouent un rôle dans le péristaltisme (les contractions du tube digestif) et le contrôle de la pression artérielle et de la circulation sanguine. Les **muscles striés** peuvent être subdivisés quant à eux en deux catégories, représentées par le muscle cardiaque d'une part, et les muscles squelettiques d'autre part. Le **muscle cardiaque** forme le cœur et il se contracte de façon rythmique en l'absence de toute innervation, celle liée au système nerveux autonome ayant pour effet d'agir sur la fréquence des battements cardiaques (souvenez-vous de l'expérience d'Otto Loewi décrite au chapitre 5).

Les **muscles squelettiques** constituent la musculature des membres et de l'ensemble du corps. Ils sont engagés dans le mouvement des os autour des articulations, les mouvements des yeux, le contrôle de la respiration, l'expression faciale, ou encore dans la production de la parole. Chaque muscle squelettique est quant à lui emballé dans un tissu conjonctif qui, à chaque extrémité, forme les tendons. Un muscle donné est lui-même formé de centaines de **fibres musculaires** – les cellules des muscles squelettiques – et chaque fibre est innervée par un seul axone à partir du système nerveux central (*Fig. 13.1*). Parce que ces

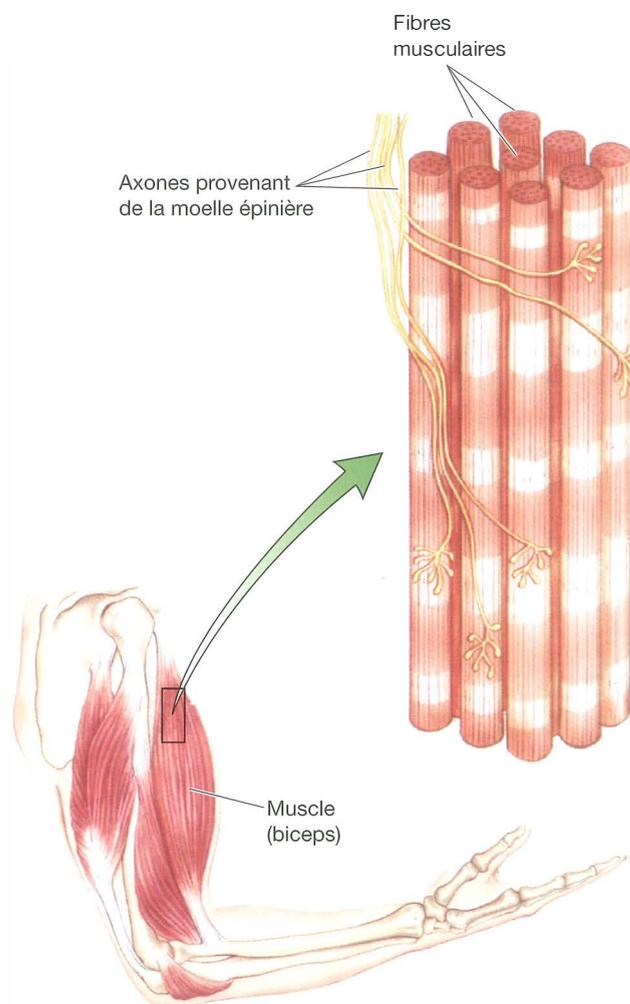


Figure 13.1 – Structure du muscle squelettique.
Chaque fibre musculaire est innervée par un axone unique.

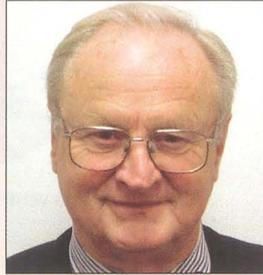
L'éveil de ma passion pour la dopamine...

par Arvid Carlsson

Notre découverte de la dopamine dans le cerveau ressort d'une sorte de « Eureka ! ». Nous avons traité des lapins et des souris avec de la réserpine, une drogue communément utilisée comme antipsychotique dans les années 50. Ces animaux montraient une forme de sédation, et une immobilité caractéristique de ce que l'on nomme la catalepsie (*Figure A*, image du haut). Nous les avons traités avec de la L-DOPA, qui était pour nous un précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. Nous avons alors été surpris de voir dans les 15 min qui suivaient une injection intraveineuse de L-DOPA, une totale réversion de l'état créé par la réserpine. Les animaux étaient soudainement à nouveau capables de courir, sauter, etc. (*Figure A*, image du bas).

Nous avons préalablement démontré qu'à la suite d'une administration de réserpine, les taux de noradrénaline cérébrale, et d'ailleurs aussi des autres tissus, s'effondraient. Si les effets comportementaux de la réserpine étaient liés à cette déplétion en noradrénaline, nous avons alors pensé que nous pourrions restaurer rapidement la situation en reconstituant les réserves en noradrénaline. Ceci ne pouvait pas être réalisé par l'administration directe de noradrénaline, car celle-ci ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. C'est alors que nous avons utilisé la L-DOPA, avec l'idée qu'elle pourrait plus facilement passer dans le cerveau à partir de la périphérie, et être convertie en noradrénaline. Dès lors, les résultats paraissaient en accord avec notre hypothèse. Toutefois, en mesurant à nouveau les taux de noradrénaline après L-DOPA, il s'avérait que ceux-ci étaient toujours très bas, et donc que notre hypothèse était fautive...

C'est alors que nous nous sommes intéressés à la dopamine, qui, à cette époque était seulement considérée comme un précurseur métabolique de la noradrénaline. Nous avons développé une méthode très sensible de mesure de la dopamine cérébrale, et démontré qu'elle était présente en quantité importante dans le cerveau. Comme la sérotonine et la noradrénaline, la dopamine était sensible à l'injection de réserpine, mais la différence était que la L-DOPA reconstituait les taux de dopamine. De façon intéressante, la réapparition de la dopamine cérébrale était corrélée à l'éveil comportemental des animaux. De plus, nous avons montré que la dopamine était concentrée dans le striatum, une structure connue pour contrôler les mouvements. À la même époque, nous avons appris que les principaux effets secondaires de l'administration de la réserpine chez les patients psychotiques étaient l'apparition d'un syndrome de ralentissement moteur, qui s'apparentait à la maladie de Parkinson.



Arvid Carlsson

Au congrès sur les catécholamines d'octobre 1958 à Bethesda (Maryland), sur la base de ces observations nous avons proposé l'hypothèse selon laquelle la dopamine serait impliquée dans les régulations motrices, que la déplétion en dopamine serait à l'origine du syndrome parkinsonien, et que l'administration de L-DOPA pourrait améliorer l'état des patients. Ainsi, pour la toute première fois l'idée était avancée qu'un simple neurotransmetteur du cerveau avait des effets majeurs

sur le comportement, et qu'il pouvait être à l'origine d'une pathologie considérable.

Imaginez quelle ne fut pas notre surprise de voir que ces découvertes furent déniées par la plupart des éminents chercheurs du domaine de cette époque ! Parmi les arguments qui étaient donnés, il était avancé que la dopamine n'avait jamais montré un quelconque effet physiologique, et qu'elle n'existait pas dans les neurones. De plus, une idée très répandue à cette époque était encore que la communication entre les neurones n'impliquait pas des neurotransmetteurs, mais qu'elle s'effectuait selon un mode électrique. Par chance, assez rapidement en utilisant les techniques de fluorescence que Nils-Åke Hillarp et ses collègues avaient mis au point, nous fûmes à même de démontrer que la dopamine, comme la sérotonine, et la noradrénaline, étaient bien présentes dans des corps cellulaires et des axones du système nerveux central, comme cela était connu pour la noradrénaline au niveau périphérique. De plus, nous avons apporté de nouveaux éléments pharmacologiques et biochimiques en faveur de la transmission chimique dans le système nerveux central. C'est alors qu'en quelques années les opinions ont changé, et que notre vision de la transmission chimique dans le système nerveux central a été acceptée, conduisant à considérer différemment la signalisation intercellulaire dans le cerveau.



Figure A - Lapins immobilisés suite à une administration de réserpine (image du haut) et « réveillés » par une injection secondaire de L-DOPA (image du bas) (images Arvid Carlsson).

par une atteinte primaire des neurones dopaminergiques de la substance noire projetant au striatum. Dans une des études comportementales réalisées avec ces patients, ceux-ci devaient réaliser deux types de tâches. Dans la première de ces tâches, les patients voyaient 1, 2 ou 3 de 4 cartes, dans l'une des 14 combinaisons possibles. Ils devaient ensuite deviner si cette combinaison avait été arbitrairement associée avec la prédiction d'un temps ensoleillé ou au contraire pluvieux (Fig. 24.22a). Pour chacun des patients, l'expérimentateur assignait différentes probabilités au fait que les combinaisons prédisaient un temps ensoleillé ou pluvieux. En informant les patients à chaque essai sur le fait qu'ils avaient une réponse correcte ou incorrecte par rapport à la prévision du soleil ou de la pluie, les patients formaient progressivement une association entre telle ou telle combinaison et le temps qu'il va faire. Bien entendu, l'idée de ce test est la construction par apprentissage d'une association stimulus-réponse. Dans le second type de tâche, le patient utilisait la mémoire déclarative dans un protocole de réponses à choix multiples entre des combinaisons de cartes et les réponses apparaissant sur l'écran de l'ordinateur.

Les patients parkinsoniens ont des difficultés considérables à apprendre la relation entre les combinaisons de cartes et la prédiction du temps qu'il va faire (Fig. 24.22b). En revanche, ils ont des performances très correctes dans le test de mémoire déclarative (Fig. 24.22c). À l'inverse, les patients amnésiques réalisent parfaitement la tâche d'apprentissage de la relation entre les combinaisons de cartes et le temps qu'il va faire mais ils sont bien plus mauvais que les patients parkinsoniens ou même que des sujets normaux dans le test relatif au questionnaire à choix multiples. Ces données suggèrent que, chez l'homme comme chez l'animal, le striatum joue un rôle dans les processus liés à la mémoire procédurale et que ceux-ci sont indépendants des systèmes neuronaux impliqués dans le traitement de la mémoire déclarative passant par le lobe temporal médian.

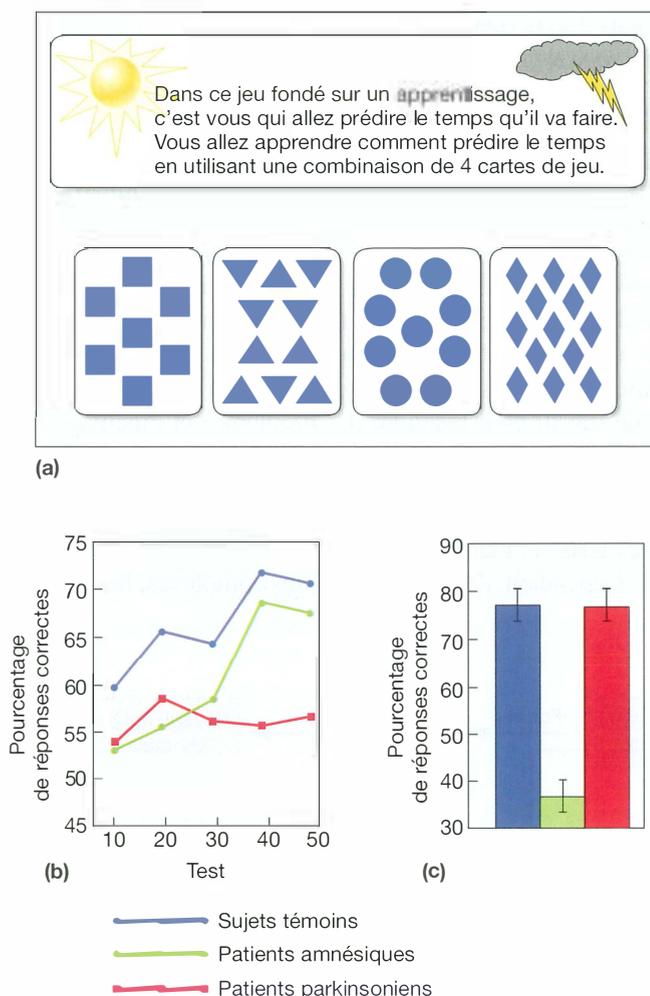


Figure 24.22 – Performances de patients amnésiques et souffrant de maladie de Parkinson dans deux tests de mémoire.

(a) Des combinaisons de 4 cartes sont présentées aux patients, chacune associée avec une icône indiquant le soleil ou la pluie. En répétant ces associations, les patients apprennent à prédire le temps à partir d'une combinaison de cartes donnée. (b) Au cours d'essais successifs, les sujets témoins et les patients amnésiques améliorent rapidement leurs performances, contrairement aux patients souffrant de maladie de Parkinson. (c) Dans un test de formation de mémoire déclarative (questionnaire), cependant, les patients atteints de maladie de Parkinson ont des performances équivalentes à celles des sujets témoins, alors que ce sont cette fois les patients amnésiques qui sont très détériorés dans ce test. (Source: adapté de Knowlton *et al.*, 1996.)

trique appliqué sur la tête de l'aplysie. Après cette stimulation, l'activation du siphon provoquait un retrait de l'ouïe plus important. Avec cette technique ils ont identifié un site où les modifications de la plasticité synaptique étaient corrélées au comportement. Il s'agit là aussi d'une modification de la libération du neurotransmetteur par la terminaison nerveuse sensorielle.

Mais comment la stimulation de la tête peut-elle entraîner la sensibilisation du réflexe de retrait de l'ouïe? Pour répondre à cette question, il faut ajouter un troisième neurone au diagramme du circuit (**Fig. 25.8**). Cette troisième cellule, L29, est activée par le choc appliqué à la tête, et fait synapse sur la *terminaison axonale du neurone sensoriel*. Le neurotransmetteur libéré par L29 est sans doute de la sérotonine (5-HT). La sérotonine déclenche une cascade de mécanismes moléculaires qui sensibilisent la terminaison de l'axone sensoriel, ce qui a pour effet d'augmenter le courant entrant de Ca^{2+} par potentiel d'action.

Le récepteur de la sérotonine sur la terminaison de l'axone sensoriel est un récepteur métabotrope couplé avec une protéine G. La stimulation de ce récepteur produit des second messagers intracellulaires. Dans le cas de la terminaison axonale sensorielle chez l'*aplysie*, le second messenger est l'AMPcyclique (AMPC) produit à partir de l'ATP par une enzyme, l'*adényl cyclase* (**Fig. 25.9**). Comme on l'a vu dans les chapitres précédents (chapitres 4 et 5), l'AMPC active la *protéine kinase A* qui phosphoryle (ajoute des groupements phosphate) diverses protéines. Dans la terminaison du nerf sensoriel, une de ces protéines est un canal potassique dont la phosphorylation entraîne la fermeture. La fermeture des canaux potassiques de la terminaison axonale provoque une exagération de la durée du potentiel d'action présynaptique. Il en résulte une entrée accrue d'ions Ca^{2+} par les canaux calciques dépendants du potentiel, durant le potentiel d'action, et par conséquent une augmentation de la libération de neurotransmetteur (**Fig. 25.10**).

Divers travaux récents suggèrent toutefois que cette histoire est incomplète. En plus des modifications intervenant au niveau présynaptique, la persistance de la sensibilisation est associée à un accroissement des réponses postsynaptiques au neurotransmetteur libéré par la terminaison sensorielle. Ce neurotransmetteur est le glutamate, et la sensibilisation est ainsi expliquée en partie au moins par une augmentation du nombre de récepteurs au glutamate à la membrane postsynaptique. Ce point sera repris d'ailleurs ultérieurement, lorsque nous évoquerons les mécanismes de l'apprentissage chez les vertébrés.

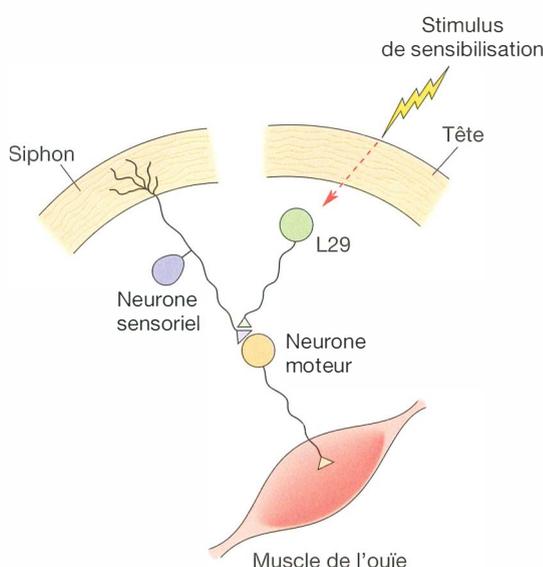


Figure 25.8 – Représentation simplifiée de l'organisation anatomique des voies impliquées dans la sensibilisation du réflexe de retrait chez l'aplysie.

Un stimulus appliqué sur la tête de l'animal active indirectement un interneurone, L29, qui contacte les terminaisons nerveuses du neurone sensoriel au niveau présynaptique, par des synapses axo-axoniques.

Figure 25.9 – Mécanismes cellulaires possibles de la sensibilisation du réflexe de retrait chez l'aplysie.

La sérotonine (5-HT) libérée par l'interneurone L29 en réponse au choc appliqué sur la tête de l'animal contribue à l'activation d'un récepteur couplé à une protéine G, provoquant l'activation secondaire de l'adényl cyclase au niveau des terminaisons présynaptiques du neurone sensoriel. L'activation de cette enzyme conduit à une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc et à l'activation de la protéine kinase A. L'activation de la protéine kinase A a pour conséquence la phosphorylation de canaux potassiques, ce qui provoque une réduction de leur conductance et leur fermeture.

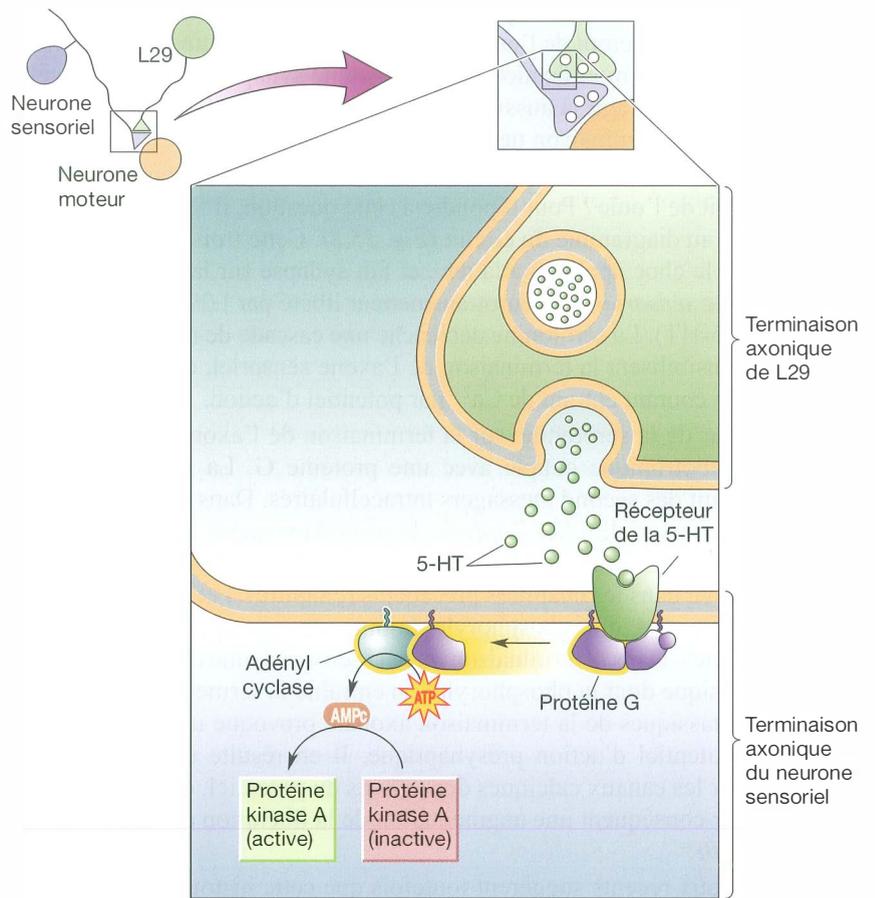


Figure 25.10 – Effets d'une diminution de la conductance potassique sur les terminaisons axoniques du neurone sensoriel.

(a) L'enregistrement représente l'évolution du potentiel de membrane pendant le potentiel d'action. La phase ascendante est liée à l'ouverture de canaux sodiques dépendants du potentiel, et la phase descendante à la fermeture des canaux sodiques et à l'ouverture des canaux potassiques. Au niveau de la terminaison nerveuse, les canaux calciques dépendants du potentiel restent ouverts aussi longtemps que le potentiel de membrane est supérieur à leur seuil d'ouverture, indiqué par la ligne rouge. **(b)** L'augmentation de concentration de calcium ionisé intracellulaire qui en résulte stimule la libération du neurotransmetteur. **(c)** La diminution de la conductance potassique qui résulte de la sensibilisation prolonge la durée du potentiel d'action. **(d)** Les canaux calciques dépendants du potentiel demeurent ouverts plus longtemps, ce qui provoque une augmentation plus forte de la concentration de calcium ionisé intracellulaire, et par voie de conséquence, une plus forte libération de neurotransmetteur.

