

Neurosciences

Une version à jour et éditable de ce livre est disponible sur Wikilivres, une bibliothèque de livres pédagogiques, à l'URL :

<http://fr.wikibooks.org/wiki/Neurosciences>

Vous avez la permission de copier, distribuer et/ou modifier ce document selon les termes de la Licence de documentation libre GNU, version 1.2 ou plus récente publiée par la Free Software Foundation ; sans sections inaltérables, sans texte de première page de couverture et sans Texte de dernière page de couverture. Une copie de cette licence est incluse dans l'annexe nommée « Licence de documentation libre GNU ».

Les cellules du système nerveux

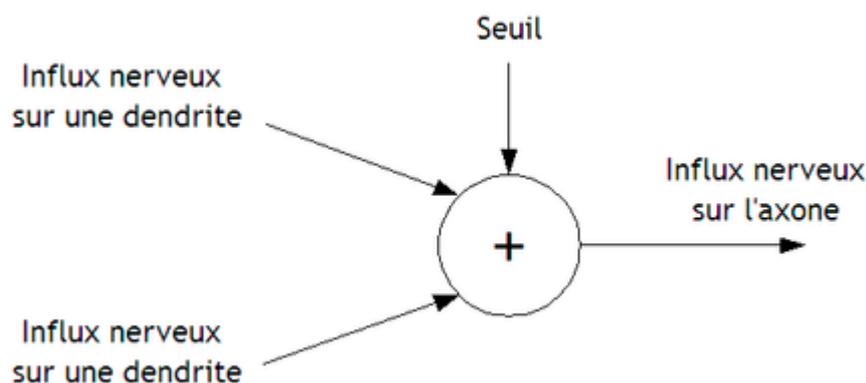
Le système nerveux est composé de deux types de cellules :

- les **neurones** sont des cellules qui échangent de l'information via des signaux électriques ;
- les **cellules gliales** se chargent de maintenir les neurones en place, de les nourrir et de les protéger contre les infections.

Le système nerveux est l'ensemble des cellules gliales et neurones d'un organisme vivant. Les neurones sont parfois regroupés en amas appelés noyaux ou **ganglions**. Il arrive aussi qu'ils forment des couches : on parle alors de **cortex**. A côté de la matière grise, on trouve une substance blanche, intégralement composée de connexions entre neurones (des axones).

Les neurones

Les neurones sont les premières cellules à avoir été découvertes. Un neurone est rarement isolé : il est relié à ses congénères par diverses connexions, qui lui servent à échanger des signaux électriques avec les autres. Les neurones peuvent créer une impulsion électrique spécialisée, l'**influx nerveux**, et le transmettre de proche en proche. Ces influx nerveux ne sont pas des courants électriques, mais correspondent à des variations de la tension électrique de la membrane du neurone. Lorsque le neurone ne fait rien, une tension de repos d'environ -70 millivolts est présente sur sa membrane, mais cette tension augmente localement lors du passage d'un influx nerveux. Le traitement effectué par un neurone est simple, si on ne rentre pas dans les détails. Pour simplifier, le neurone fait la somme de tous les influx nerveux qui lui parviennent à tout moment. Si cette somme dépasse un seuil fixé à l'avance, le neurone émet un nouvel influx nerveux. Dans le cas contraire, il n'émet rien.



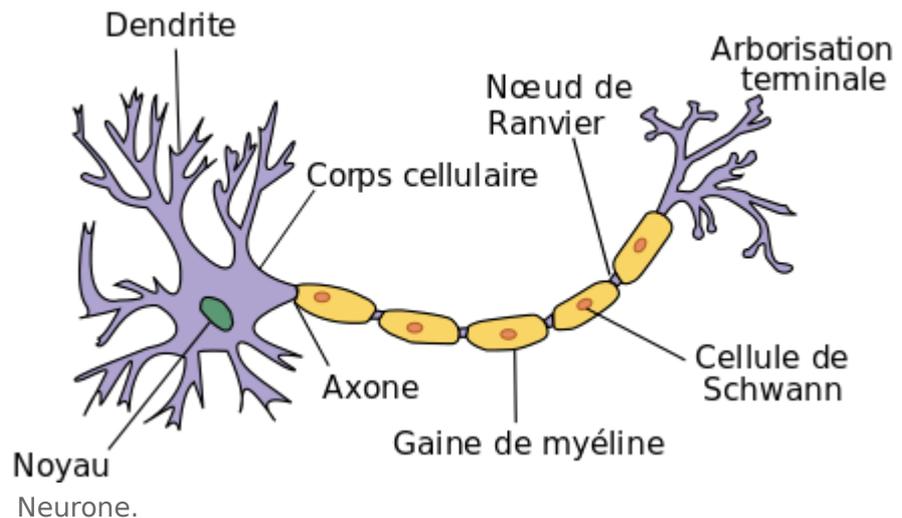
Description du fonctionnement d'un neurone

Il existe un grand nombre de neurones, qui se différencient par leur taille, leur forme, ou quelques autres paramètres. Ainsi, on peut classer les neurones suivant tout un tas de paramètres assez intéressants. La couleur pourrait être un critère de classement : certains neurones contiennent de petites quantités de pigment noir (le pigment en question s'appelle la neuromélanine). Dans ce qui va suivre, nous allons vous montrer les principales classifications.

Sens de transmission des informations

Le système nerveux est apparu chez les animaux afin de commander leur locomotion en fonction des stimulus perçus dans l'environnement. Tous les animaux peuvent capter des odeurs, de la lumière, ou toute autre information, et les transmettre au reste du système nerveux par des **neurones sensoriels**. D'autres neurones commandent les muscles et leur demandent de se contracter : ce sont les neurones moteurs, ou **motoneurones**. Souvent, on trouve des neurones intermédiaires, qui s'intercalent entre des neurones sensoriels et moteurs : ce sont des **interneurones**.

Forme



Les neurones ont tous des formes très différentes. Malgré cela, on peut quand même décrire un neurone typique, dont tous les autres sont des variations. Ce neurone typique est composé de quatre parties principales :

- une ou plusieurs **dendrites**, sur lesquelles arrivent les influx nerveux provenant d'autres neurones ;
- un **corps cellulaire**, qui se charge de traiter les influx nerveux et de maintenir le neurone en vie ;
- un **axone**, sorte de câble sur lequel l'influx nerveux créé par le neurone est propagé ;
- et un ensemble de boutons synaptiques, qui vont connecter l'axone sur une ou plusieurs dendrites d'autres neurones.

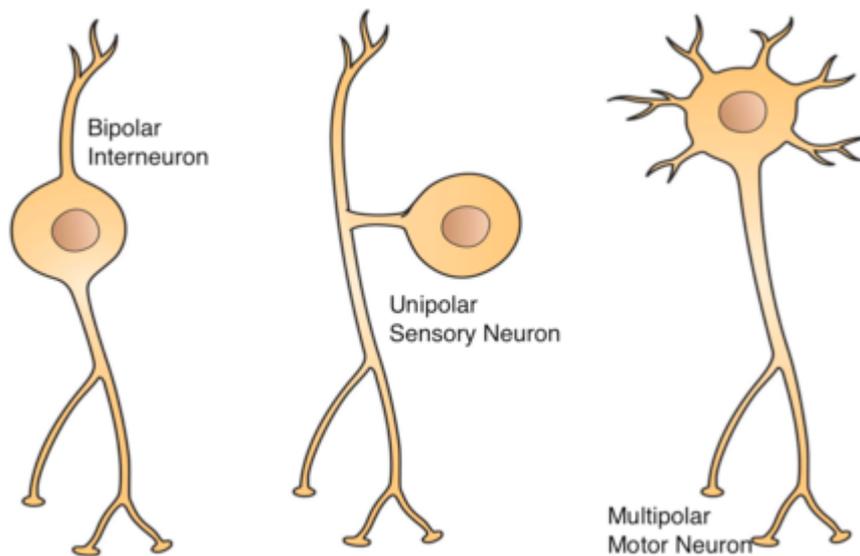
Le système nerveux est constitué d'un grand nombre de neurones, reliés entre eux par ce qu'on appelle des synapses. La plupart d'entre elles vont connecter l'axone d'un neurone aux dendrites d'un autre (via les boutons synaptiques).

Avec des axones, des dendrites, et un corps cellulaire, on peut créer plusieurs formes de neurones.

- Les **neurones multipolaires** sont les plus intuitifs : ils possèdent un axone unique et plusieurs dendrites. Ces neurones servent d'intégrateurs : ils reçoivent des informations (sous la forme d'influx nerveux) en provenance d'un grand nombre de neurones via leurs dendrites, et intègrent ces informations en un seul signal.
- Les **neurones bipolaires** sont des neurones avec une seule dendrite et un seul axone. Ceux-ci sont souvent connectés à un capteur sensoriel. Par exemple, on trouve de tels

neurones dans la rétine : ils sont connectés à des cellules qui captent la lumière, les cônes et bâtonnets.

- Les **neurones unipolaires** ont un unique axone qui se divise en deux portions, donnant un axone en forme de T. Généralement, ces neurones sont des neurones sensoriels : soit une partie de l'axone est connectée à un récepteur sensoriel, soit l'axone capte lui-même le stimulus sensoriel à une de ses extrémités. Dans les deux cas, l'information sensorielle captée est transmise à l'autre bout de l'axone. On peut voir ces neurones comme de simples câbles qui transmettent une information d'un bout de l'axone à l'autre. D'ailleurs, les axones de ces neurones se regroupent souvent en nerfs, des câbles de transmission d'influx nerveux qui regroupent plusieurs axones.
- Les **neurones anaxoniques** n'ont pas d'axones, mais uniquement des dendrites. Ils servent essentiellement à relier des neurones entre eux via leurs dendrites : ces neurones connectés à la même dendrite peuvent s'échanger des influx nerveux via la dendrite du neurone anaxonique. Cela permet aussi aux dendrites d'effectuer quelques traitements sur l'influx nerveux lors de la transmission. D'ordinaire, ces connexions ont tendance à stabiliser l'activité de neurones voisins.



Formes des neurones. Cette illustration montre un neurone bipolaire, un neurone unipolaire et un neurone multipolaire.

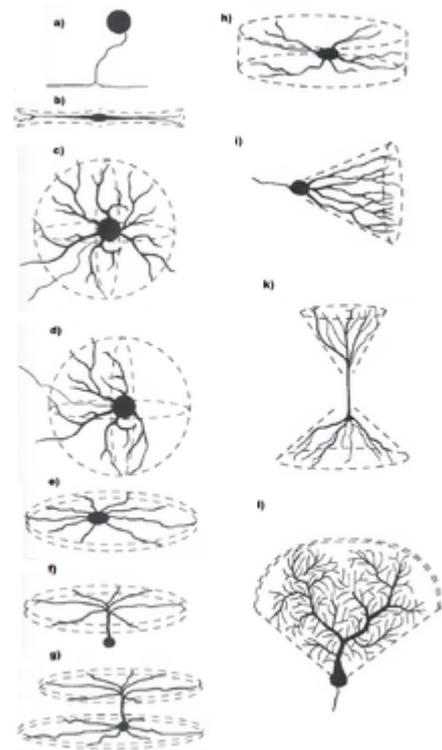
Forme et longueur de l'axone

Les neurones sont aussi classés suivant la **longueur de l'axone** en neurones à axones courts et à axones longs. Les axones courts permettent une communication à faible distance, d'où leur nom de neurones de circuits locaux. Par contre, les axones longs permettent à des zones très éloignées du cerveau de communiquer. Par exemple, les motoneurones du cerveau doivent commander des muscles éloignés et ont donc des axones longs. Pour l'anecdote, les neurones du cerveau qui commandent notre pied sont longs d'environ un mètre.

Un autre critère est celui du **diamètre des axones**. Ce critère est important pour une raison simple : plus un axone est gros, plus il conduit vite l'influx nerveux. Or, la vitesse de l'influx nerveux est importante pour certains types d'informations. Par exemple, les informations douloureuses sont le signal d'un danger quelconque, et on comprend facilement qu'elles doivent arriver au cerveau assez vite, histoire de réagir le plus rapidement possible. Par contre, la perception d'une chaleur très peu intense sur le dos de la main n'est généralement pas signe de danger, ce qui fait que des axones de faible diamètre suffisent.

Forme des dendrites

Généralement, les dendrites forment un arbre dendritique relativement complexe, sur lequel un grand nombre d'axones peuvent se connecter. Suivant la complexité de la dendrite et de ses ramifications, les neurones peuvent se classer en neurones étoilés, pyramidaux, de Purkinje, granulaire, etc. Sur les couches les plus externes du cerveau (le néocortex), on trouve des neurones avec une dendrite relativement allongée, de laquelle partent plusieurs épines dendritiques : ce sont des **neurones pyramidaux**. Dans ces même zones, on trouve aussi des **cellules étoilées**, dont la dendrite ressemble un peu à une sorte d'étoile. Les ramifications des dendrites partent dans tous les sens en sortie du corps cellulaire. Dans une zone du cerveau située sous la nuque (le cervelet), on trouve des **cellules de Purkinje**, qui ont les dendrites les plus complexes qui soit dans tout le système nerveux. Jugez plutôt !



Formes communes des dendrites, et plus précisément des arborisations dendritiques.

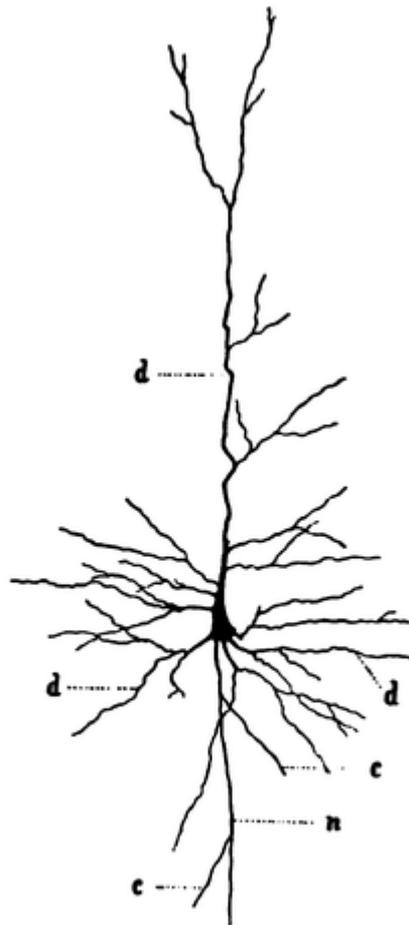


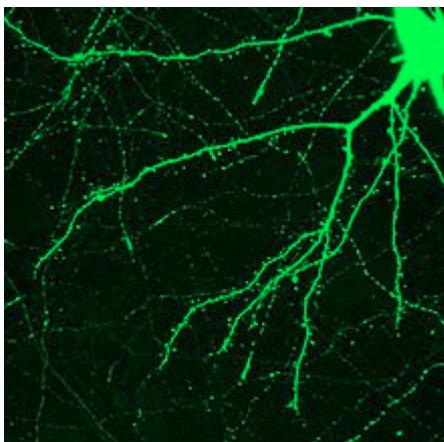
Fig. 33.—A pyramidal cell of the cerebral cortex of man. X 90. c, Collaterals; d, dendrites; n, neuraxis.

Neurone pyramidal.



Cellule de Purkinje.

Sur de nombreux neurones, des excroissances sortent des dendrites, comme si celles-ci se ramifiaient progressivement : ces excroissances sont nommées des **épines dendritiques**.



Epines dendritiques vues au microscope, par fluorescence.

Les cellules gliales

Contrairement à ce que l'intuition pourrait laisser penser, les neurones ne sont pas les seules cellules du cerveau : il ne faut pas oublier les **cellules gliales**, qui sont presque 8 à 19 fois plus nombreuses que les neurones. Une particularité de ces cellules est qu'elles peuvent se reproduire, en se divisant pour former plusieurs cellules gliales. En comparaison, les neurones ne peuvent pas se diviser, ce qui fait que le nombre de neurones reste plus ou moins constant. Une conséquence clinique importante est que les tumeurs au cerveau sont plus fréquemment composées de cellules gliales que de neurones. Contrairement aux neurones, la transmission d'informations électriques n'est pas la raison d'être des cellules gliales. Si certaines peuvent le faire, c'est d'une manière très limitée qui se limite à transmettre un petit peu d'influx nerveux à des neurones voisins. Ces cellules sont plus des cellules de soutien, dont le rôle est :

- de former une sorte de squelette qui maintient les neurones en place ;
- d'approvisionner les neurones en oxygène et nutriments ;
- de détruire les virus et bactéries qui voudraient envahir le cerveau ;
- d'enrober les axones avec une gaine qui augmente la vitesse de transmission de l'influx nerveux le long de l'axone.

Hors du cerveau (dans le système nerveux périphérique), on trouve deux types de cellules gliales : les cellules de Schwann et les cellules satellites. Les autres cellules gliales ne peuvent se trouver que dans le cerveau et la moelle épinière (le système nerveux central). Ces dernières comprennent les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie et les épendymocytes. Nous allons nous concentrer sur les trois premiers, les épendymocytes ne pouvant être évoqués à ce stade (vous ne savez pas encore ce qu'est un ventricule cérébral).

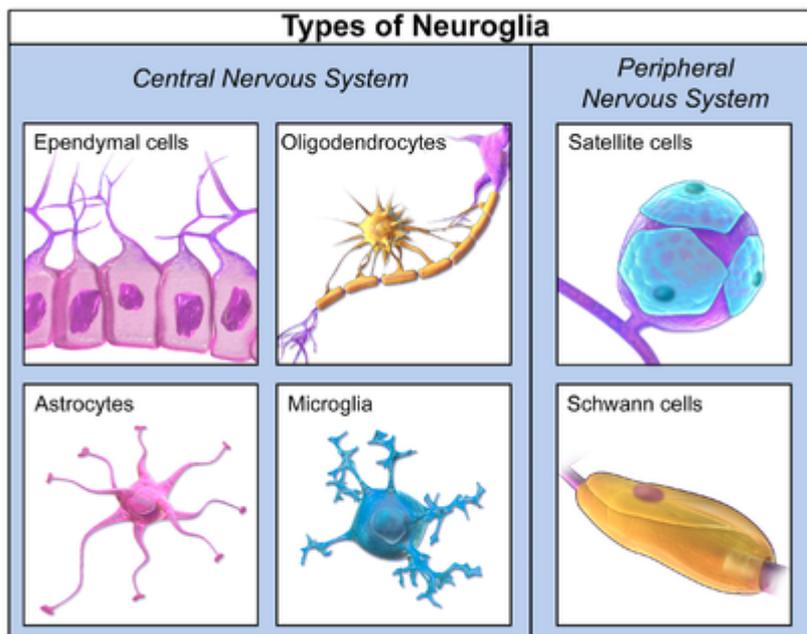


Illustration des différents types de cellules gliales.

Astrocytes et cellules satellites

Les **astrocytes** ont une forme en étoile assez impressionnante et peuvent se classer en deux types : avec des ramifications courtes, et avec des ramifications longues.

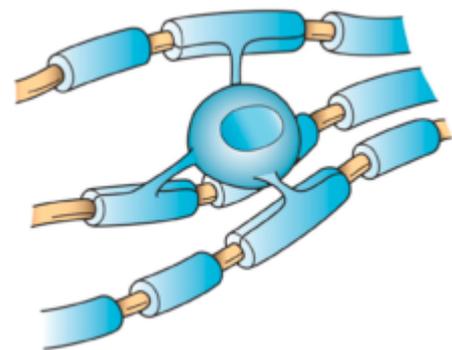
- Les astrocytes avec des ramifications courtes sont des **tampons chimiques**. Ils servent à maintenir un environnement chimique adéquat pour les neurones. Par exemple, la formation et la propagation d'un influx nerveux demande des échanges chimiques à travers la paroi du neurone, le processus étant très sensible aux variations de pH, de salinité, ou du taux de certains ions dans le milieu extérieur. Les astrocytes se chargent de conserver de telles valeurs dans des intervalles adéquats.
- Les astrocytes avec des ramifications longues entourent les vaisseaux sanguins, formant une barrière qui protège le cerveau des infections : la **barrière hématoencéphalique**.

Les astrocytes servent aussi à apporter des nutriments aux neurones. En effet, à cause de la barrière hémato-encéphalique, les neurones du cerveau et de la moelle épinière ne sont pas alimentés par les vaisseaux sanguins. Dans ces conditions, les astrocytes piochent des nutriments dans le sang et les mettent en réserve pour les neurones. Ils servent essentiellement de **réserve de glucose et de lactate**.

Les **cellules satellites** sont un équivalent des astrocytes pour le système nerveux central. Elles servent de réserve de nutriments et de tampon chimique.

Oligodendrocytes et cellules de Schwann

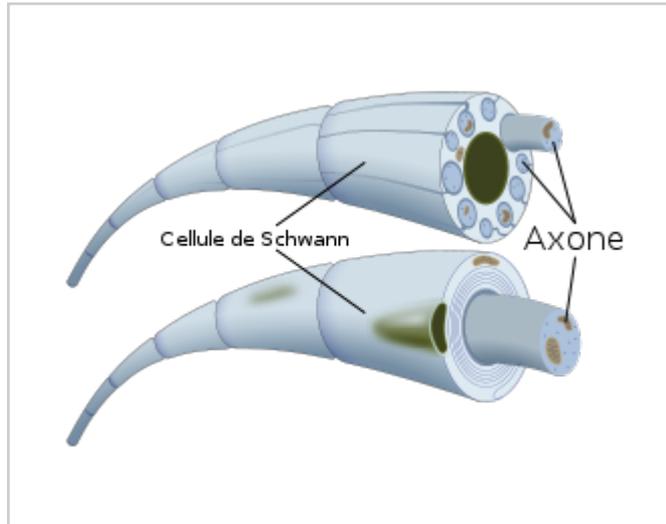
Les **oligodendrocytes** servent à augmenter la vitesse de transmission de l'influx nerveux d'un axone. Pour cela, ces cellules entourent l'axone d'une **gaine de myéline**, la myéline étant une sorte de glue composée à 80% de graisse et 20% de protéines. Néanmoins, cette gaine de myéline est percée de trous, les **nœuds de Ranvier**, qui laissent l'axone communiquer avec l'extérieur. Ce faisant, la vitesse de l'influx nerveux est multipliée par dix. Chaque oligodendrocyte peut recouvrir un grand nombre de neurones : plus de 50 pour certains cas extrêmes. On ne les trouve que dans le système nerveux central. Le nombre d'axones recouverts de myélines augmente avec l'âge durant l'enfance et l'adolescence. Chez le bébé et l'enfant, peu d'axones sont recouverts par une gaine de myéline : c'est seulement à l'adolescence et au début de l'âge adulte que les oligodendrocytes commencent à recouvrir significativement les axones. Ce processus commence par modifier les aires cérébrales situées à l'arrière du crâne, qui se chargent essentiellement de la vision et des cinq sens. C'est seulement lors de l'adolescence que les zones du cerveau chargées de la pensée, situées sous le front, sont myélinisées. On suppose que c'est en partie pour cela que les performances des adolescents et enfants augmentent avec l'âge.



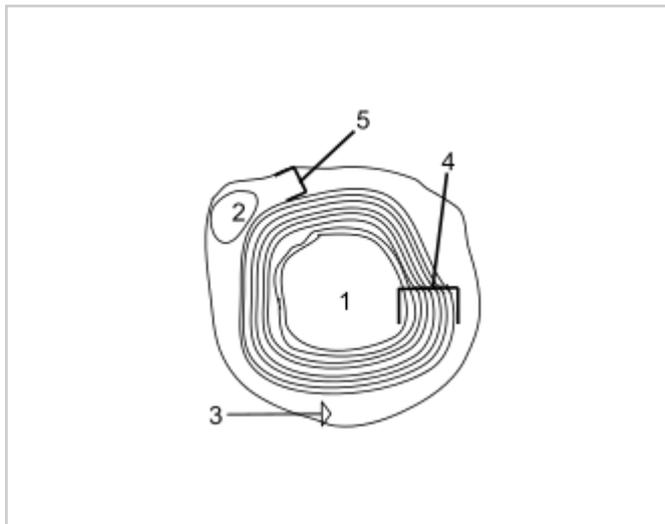
Oligodendrocyte.

Les **cellules de Schwann** ont la même fonction que les oligodendrocytes : recouvrir les axones d'une gaine de myéline. Mais les points communs s'arrêtent là, les cellules de Schwann étant relativement différentes. Premièrement, les cellules de Schwann ne se trouvent que dans le système nerveux périphérique. De plus, une cellule de Schwann ne peut recouvrir qu'une seule cellule, contrairement aux oligodendrocytes. Les maladies qui touchent ces cellules sont nombreuses, et se traduisent toutes par des paralysies et une perte du toucher plus ou moins progressive. Comme exemple peu connu aujourd'hui, on

peut citer la lèpre ou le syndrome de Guillan-Barré.



Fibre nerveuse.



Gaine de myéline, formée par une cellule de Schwann. 1 - axone, 2 - Noyau de la cellule de Schwann, 3 - Cellule de Schwann proprement dite, 4 - Gaine de myéline, 5 - Cytoplasme de la cellule de Schwann.

Certaines maladies attaquent la gaine de myéline. C'est le cas de la **sclérose en plaques**, qui entraîne une démyélinisation des axones du cerveau et de la moelle épinière. Généralement, les symptômes se traduisent par des déficits moteurs et sensoriels, comme un engourdissement de membres, une diminution de la motricité, éventuellement des paralysies. Parfois, à un stade avancé, des troubles intellectuels apparaissent, et une démence s'installe. Cette maladie est une maladie auto-immune : le système immunitaire se retourne contre les cellules du corps, alors qu'il ne le devrait pas.

Microglie

La **microglie** est le système immunitaire du cerveau. Les cellules de la microglie sont des globules blancs assez spécialisés, de la catégorie des macrophages (les globules blancs qui reconnaissent le soi du non-soi). En conséquence, il n'y a pas d'anticorps dans le cerveau, vu que ceux-ci sont produits par les lymphocytes, non-présents dans le cerveau. Lorsque le cerveau est endommagé, les cellules de la microglie se divisent et accourent sur le lieu de la blessure. Elles peuvent tuer les agents infectieux par plusieurs procédés, qui varient suivant la cellule. Dans la plupart des cas, elles entourent l'agent infectieux, l'avalent, et le digèrent en sécrétant des substances chimiques qui détruisent la cellule : on parle de phagocytose. Elles peuvent aussi produire des substances toxiques comme du monoxyde d'azote ou du peroxyde d'hydrogène pour tuer les intrus. Elles peuvent aussi produire du glutamate et de l'aspartame, des substances utilisées par les neurones pour se transmettre des influx nerveux. Mais si ces substances sont des poisons pour les intrus, cela peut aussi endommager les neurones, aggravant des lésions. Ces constatations ont une conséquence médicale intéressante : il est préférable de limiter l'inflammation (la réaction immunitaire) après un traumatisme crânien ou un choc violent à la tête. Pour ce faire, les médecins urgentistes refroidissent le cerveau, histoire de diminuer l'inflammation : cela augmente les chances de survie, diminue les déficits consécutifs au traumatisme, et améliore les capacités de récupération intellectuelles.

Les tumeurs neurales

Les cellules nerveuses peuvent dysfonctionner, comme toute autre cellule. Ces dysfonctionnement peuvent être génétiques, métaboliques (à savoir qu'ils touchent les réactions chimiques internes à la cellule), ou autres. Nous verrons les maladies métaboliques dans les futurs chapitres, vu que nous ne pouvons pas encore les aborder. Mais on peut cependant parler d'une atteinte qui peut toucher les neurones et cellules gliales : les mutations cancéreuses. Neurones et cellules gliales peuvent subir des mutations qui les amènent à se transformer en cellules cancéreuses. Pour rappel, un cancer est composé de cellules tumorales (cellules cancéreuses), qui ont quelques particularité. Premièrement, leur patrimoine génétique a subi des mutations ou d'autres modifications. Deuxièmement, ces cellules se reproduisent de façon anarchiques, à savoir qu'elles ne cessent de se diviser, sans possibilité de stopper leur prolifération. Les cellules normales ont quelques garde-fou qui les empêchent de se multiplier sans cesse (l'apoptose, les télomères, la limite de Hayfick et quelques autres), garde-fou absents chez les cellules cancéreuses. Les neurones et cellules gliales peuvent subir de telles mutations et devenir cancéreuses. Les cellules gliales pouvant se diviser à l'état normal, elle ont juste à subir des mutations sur quelques gènes pour proliférer et devenir tumorales. Pour les neurones, la situation est plus compliquée, vu que certains mécanismes les empêchent de se diviser à l'état normal. Les mutations doivent donc non seulement permettre au neurone de se diviser, mais une seconde mutation doit permettre aux neurones de proliférer. Ce qui fait que les tumeurs gliales sont plus fréquentes que les tumeurs neuronales.

On distingue les tumeurs qui naissent dans le tissu neuronal des métastases d'autres organes. Les tumeurs qui naissent dans le tissu neuronal sont appelées des **tumeurs primaires**, alors que les métastases de cancer externes sont appelées des **tumeurs secondaires**. Les tumeurs secondaires ne provenant pas d'une mutation de neurones ou de cellules gliales, nous ne les aborderons pas ici. On peut distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes (les cancers proprement dit). Dans le premier cas, la tumeur prolifère mais n'a pas le pouvoir de se métastaser, d'envahir d'autres régions du corps. Tel n'est pas le cas avec les tumeurs malignes, où les cellules tumorales peuvent envahir le reste du corps.

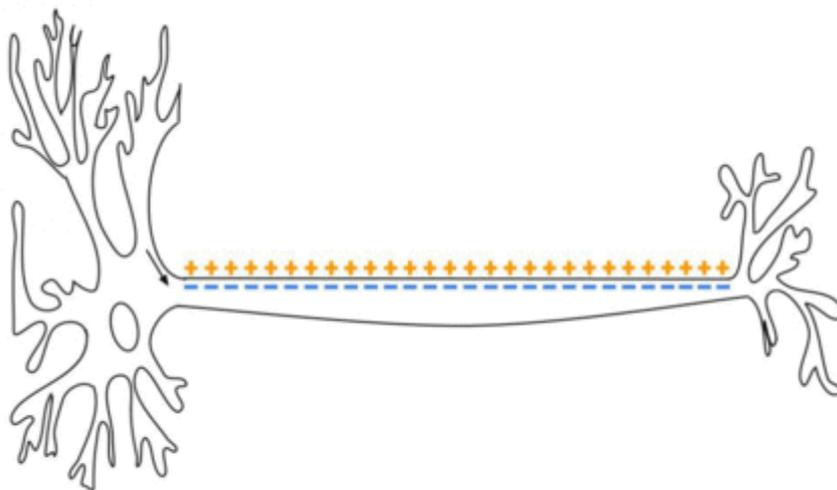
Les tumeurs gliales

Les tumeurs cérébrales provenant de cellules gliales sont appelées des **gliomes**. Ce sont de loin les tumeurs les plus fréquentes, secondées par les tumeurs métastatiques et les tumeurs neuronales. La classification de ces tumeurs est quelque peu complexe, avec de nombreux sous-types assez difficiles à appréhender. Pour simplifier, on distingue les gliomes selon que la cellule à l'origine de la tumeur est un astrocyte, un oligodendrocyte, un épendymocyte, ou autre. Sans surprise, l'**astrocytome** est une tumeur formée d'astrocytes mutants, l'**oligodendrocytome** est formé d'oligodendrocytes, l'**épendynome** est formé d'épendymocytes. Dans le système nerveux périphérique, les cellules de Schwann peuvent muter en cellules tumorales : elles donnent alors naissance à des tumeurs appelées **neurinomes** ou **neurofibromes**. Ces deux types de tumeurs sont des tumeurs qui touchent les nerfs. Le cancer de ce type le plus connu est certainement le neurinome acoustique, un neurinome qui touche le nerf auditif et qui se manifeste par une perte de l'audition, des acouphènes et parfois des vertiges.

Le cas des tumeurs micro-gliales est quelque peu à part, et donne des **lymphomes primitifs cérébraux**. Ceux-ci sont souvent composés de lymphocytes B mutés qui prolifèrent dans l'ensemble du cerveau. Cette forme de tumeur est assez sensible aux traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Des traitements corticoïdes sont souvent très utiles pour améliorer l'état des patients atteints. La radiothérapie est aussi un traitement relativement efficace, ces lymphomes étant très radiosensibles.

L'influx nerveux

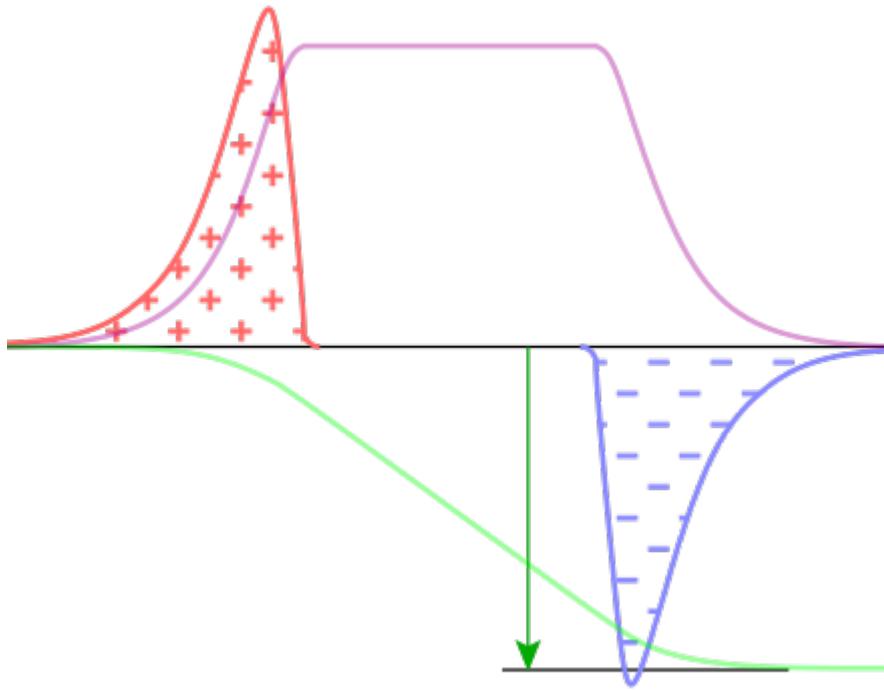
Dans le chapitre précédent, j'ai dit que les neurones échangent des signaux électriques, mais sans vraiment rentrer dans le détail. C'est maintenant que l'on rentre dans le vif du sujet. Mais avant toute de chose, un petit point de vocabulaire : nous ne parlerons plus d'influx nerveux, mais de potentiel d'action. La différence est qu'un courant électrique est un déplacement de charges électriques, alors que le potentiel d'action est une variation de tension de surface du neurone.



Action Potential

Le potentiel de repos

Avant le passage du potentiel d'action, le neurone est au repos. Si on mesure la tension à la surface de la membrane du neurone, on trouve que celle-ci n'est pas nulle : il y a une différence de tension entre la face interne et la face externe de la membrane. Cette tension est ce qu'on appelle le **potentiel de repos**. Généralement, sa valeur est d'environ -70 millivolts : la face interne est plus négative que l'extérieur. Ce n'est pas valable que pour les neurones, mais aussi pour un grand nombre de cellules vivantes : cette différence de potentiel joue un rôle dans certaines réactions chimiques utiles aux cellules. Le potentiel de repos existe parce qu'il y a moins d'ions positifs à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur. Le neurone est donc chargé en ions négatifs alors que les ions positifs sont plus concentrés en-dehors. Comprendre l'origine du potentiel de repos demande tout simplement de comprendre l'origine de cette différence de concentrations ioniques entre l'intérieur et l'extérieur du neurone.



Configuration électrique de la membrane d'un neurone.

Création d'une différence de concentration : les pompes ioniques

Pour créer le potentiel de membrane, le neurone crée des différences de concentrations en ions des deux côtés de la membrane et exploite ces différences de concentration pour créer le potentiel de repos. Pour cela, le neurone doit expulser des charges positives à l'extérieur de la cellule, ce qui est fait grâce à des **pompes ioniques**, des protéines qui expulsent des substances chimiques hors de la cellule. Bien évidemment, cette expulsion demande de consommer l'énergie : la pompe consomme de l'énergie (sous forme d'ATP). En effet, les ions ont naturellement tendance à vouloir égaliser les concentrations. Or, la concentration en ions potassium est plus élevée à l'extérieur qu'à l'intérieur de la cellule. Afin d'équilibrer ces concentrations, et à cause de la différence de charge entre l'extérieur et l'intérieur, ces ions positifs auraient tendance à rentrer dans la cellule, d'où la nécessité de consommer de l'énergie pour les expulser.

Pour le potentiel de membrane, les pompes ioniques sont des pompes sodium-potassium, qui échangent trois atomes de sodium contre deux atomes de potassium. Le sodium est expulsé hors de la cellule, alors que le potassium est capté vers l'intérieur : il y a donc une concentration supérieure en sodium à l'extérieur de la cellule, alors que la concentration en potassium est supérieure à l'intérieur de la cellule. On peut remarquer que cette pompe suffit à elle seule à créer un léger potentiel de repos : pour trois ions sodium qui sortent, deux de potassium rentrent. Si on fait le bilan des charges électriques, on se retrouve avec une charge positive en moins à chaque échange d'ions. Cette pompe entretient donc un léger potentiel de membrane. Mais cette pompe n'est pas la seule, et si on fait les calculs, et ou qu'on effectue quelques expériences, on se rend rapidement compte que le potentiel créé ainsi devrait être de 10 à 20 millivolts, pas plus. Comment expliquer le fait que le potentiel de repos soit 4 à 7 fois plus élevé ? Cette question nous amène fatalement à une autre question.

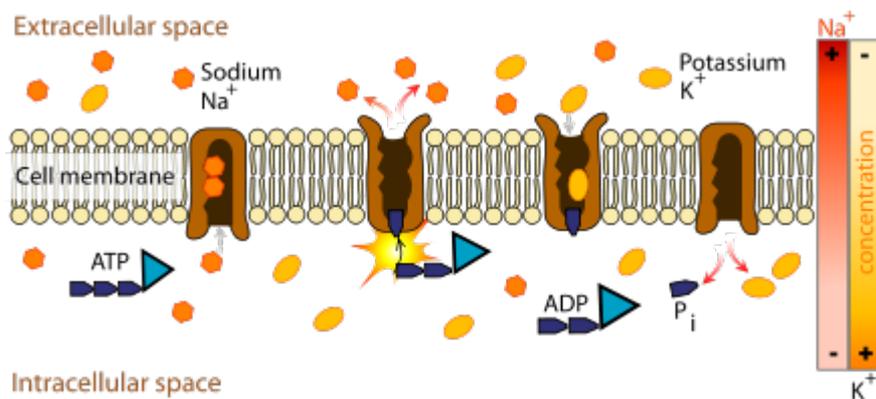
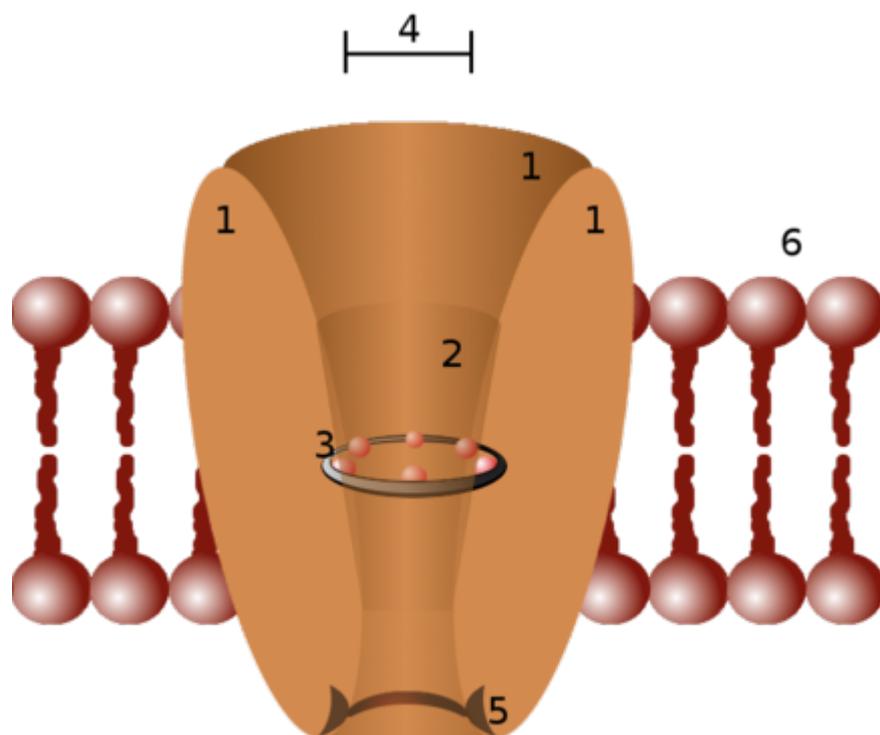


Illustration du fonctionnement de la pompe Sodium-Potassium.

Création du potentiel de membrane : les canaux ioniques

Le neurone peut exploiter cette différence de concentration pour créer un potentiel de repos. Il lui suffit d'ajouter des portes qui ne laissent passer qu'un seul type d'ion à travers la membrane de la cellule. Ces portes qui ne laissent passer qu'un seul type d'ion sont ce qu'on appelle des **canaux ioniques**. Ce sont des protéines qui laissent passer les ions, sauf que, contrairement aux pompes, le transport se fait de la plus forte concentration vers la plus faible et ne peut pas aller dans l'autre sens. Ils peuvent s'ouvrir ou se fermer, ce qui permet de laisser ou d'empêcher les ions de passer au travers de la membrane. Un canal ouvert laisse rentrer des ions, ce qui diminue un peu le potentiel de membrane. En raison de la présence de ces canaux ioniques, la membrane d'un neurone a ce qu'on appelle une perméabilité aux ions. Évidemment, plus il y a de canaux ioniques ouverts (qui laissent passer les ions), plus la perméabilité est importante. Ces canaux ioniques ne laissent passer qu'un seul type d'ion. Par exemple, il existe des canaux ioniques qui ne laissent passer que le potassium, mais ne laissent pas passer les autres éléments. De même, il y a des canaux qui laissent passer le sodium, mais qui ne laissent pas passer le potassium, le chlore, le calcium, ou tout élément chimique ou molécule. Les canaux ioniques sont donc sélectifs, spécialisés dans un seul ion bien précis.



Canal ionique. Légende : 1 - Molécule du canal ionique, 2 - pore du canal ionique, (ici ouvert), 3 - zone d'ouverture maximale du pore, 4 - diamètre maximal du pore, 5 - portion intracellulaire du pore, 6 - membrane cellulaire.

Cas avec un seul type de canaux ionique

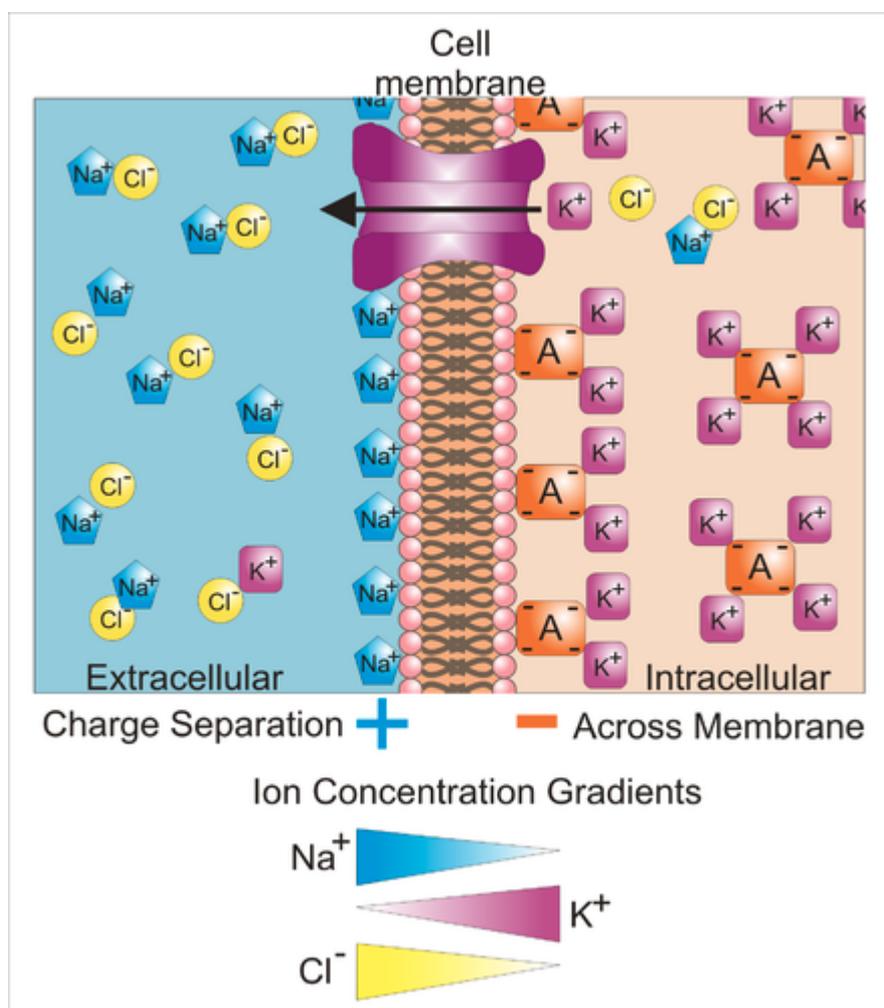
Pour comprendre en quoi ces canaux permettent de créer un potentiel, nous allons prendre un exemple simplifié. Si la pompe sodium-potassium crée la différence de concentration vue plus haut, les deux cotés de la membrane cellulaire sont neutres électriquement : la charge des ions potassium et sodium est compensée par un ion négatif de même concentration, qu'on appellera ion compensatoire. Ensuite, nous allons supposer qu'il n'y a que des canaux ioniques au potassium. Le sodium et l'ion négatif compensatoire ne passent pas à travers ces canaux, ce qui fait que la quantité de charges négatives dans la cellule ne change pas. Par contre, l'ion potassium va passer, afin d'égaliser la concentration des deux cotés de la cellule. Ces ions potassium qui traversent les canaux sont autant de charges positives qui quittent la cellule. En clair, il y a aura plus de charges négatives que de charges positives dans la cellule : on obtient une différence de potentiel, source d'une force électrique qui retient les ions potassium dans la cellule. Au début du processus, cette force électrique ne sera pas suffisante pour empêcher les ions de sortir, l'effet de la concentration étant largement supérieur. Mais plus les charges électriques quittent la cellule, plus la différence de tension augmentera : la force électrique, proportionnelle à cette différence de tension, augmentera donc. Il arrive un moment où ces deux forces s'équilibrent : les ions ne sortent pas plus du neurone qu'il n'y rentrent. Dit autrement, le flux d'ions à travers la membrane est nul (les entrées compensent les sorties). C'est à ce moment que le potentiel de repos est atteint.

Ce que l'on vient de dire peut s'appliquer en remplaçant l'ion potassium par n'importe quel ion. On peut

alors calculer la différence de potentiel atteinte à ce moment là en utilisant l'**équation de Nernst**. Les notations utilisées sont :

- V : différence de potentiel ;
- R : constante des gaz parfait ;
- T : température ;
- z : charge de l'ion considéré ;
- F : constante de Faraday ;
- C_{ext} : concentration de l'ion à l'extérieur de la membrane ;
- C_{int} : concentration de l'ion à l'intérieur de la membrane ;

$$V = -\frac{RT}{ZF} \ln \left(\frac{C_{ext}}{C_{int}} \right)$$

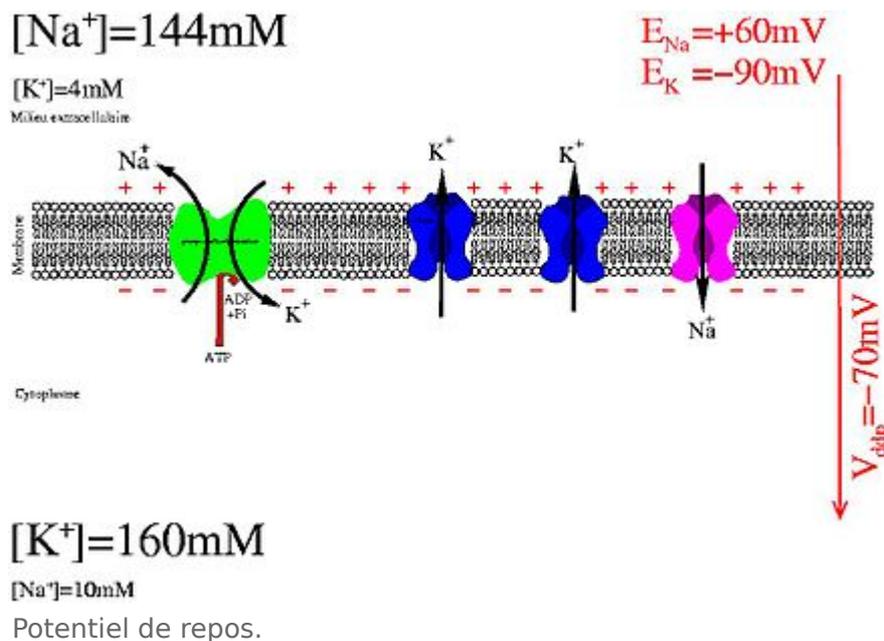


Origine du potentiel de repos.

Cas avec plusieurs types de canaux ionique

Maintenant, voyons ce qui se passe avec deux canaux ioniques, pour les ions sodium et potassium. Dans ce cas, le potentiel sera intermédiaire entre le potentiel obtenu avec du sodium et celui avec du potassium. La valeur exacte dépendra des concentrations exactes de chaque ion : plus il y a de potassium, plus la tension sera proche -58 millivolts, par exemple. Le cas d'un vrai neurone est cependant plus compliqué : il n'y a pas

qu'un seul type de canaux ionique, mais plusieurs : certains laissent passer le sodium, d'autre le calcium, d'autre le potassium, d'autres le chlore, etc. De plus, les pompes font sortir certains ions de la cellule, mais en font rentrer d'autres. Mais dans les grandes lignes, la contribution la plus importante au potentiel de repos est celle du potassium, les autres espèces ayant très peu de canaux ioniques ouverts.



En présence de plusieurs types de canaux ioniques, le potentiel de membrane ne peut plus être calculé avec l'équation de Nernst. Il faut, à la place, utiliser une équation plus générale appelée **l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz**. Nous allons la donner pour le cas où il existe trois canaux ioniques : au sodium, au potassium et au chlore. Les notations utilisées sont :

- P_{Cl} : perméabilité de la membrane à l'ion chlore ;
- P_K : perméabilité de la membrane à l'ion potassium ;
- P_{Na} : perméabilité de la membrane à l'ion sodium.
- Cl_{ext} : concentration de l'ion chlore à l'extérieur de la membrane ;
- K_{ext} : concentration de l'ion potassium à l'extérieur de la membrane ;
- Na_{ext} : concentration de l'ion sodium à l'extérieur de la membrane ;
- Cl_{int} : concentration de l'ion chlore à l'intérieur de la membrane ;
- K_{int} : concentration de l'ion potassium à l'intérieur de la membrane ;
- Na_{int} : concentration de l'ion sodium à l'intérieur de la membrane.

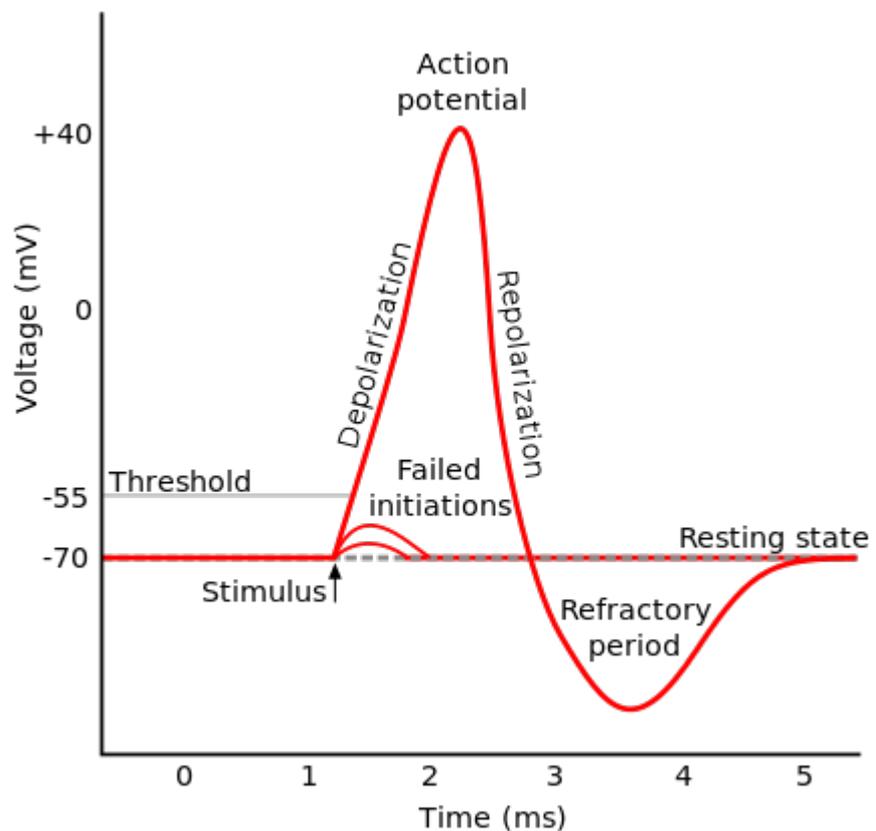
$$V = -\frac{RT}{ZF} \ln \left(\frac{P_{Cl} \times Cl_{ext} + P_k \times K_{ext} + P_{Na} \times Na_{ext}}{P_{Cl} \times Cl_{int} + P_k \times K_{int} + P_{Na} \times Na_{int}} \right)$$

Le potentiel d'action

Maintenant, il se peut que le potentiel à la surface du neurone change, pour diverses raisons : tout ce qui transporte ou échange des ions entre les deux côtés de la membrane fait l'affaire, et on verra que divers mécanismes peuvent faire l'affaire. Regardons ce qui se passe à un endroit de la surface d'un axone quand un influx nerveux passe et que la tension augmente. Si le potentiel reste en-dessous d'un certain seuil, il ne se passe rien : le potentiel revient rapidement au potentiel de repos. Il faut absolument que ce seuil soit

dépassé pour que le potentiel soit créé. Mais si jamais le seuil est dépassé, un **potentiel d'action** se forme : le potentiel à la surface du neurone augmente rapidement jusqu'à une valeur maximale et redescend. Dans le détail :

- le potentiel monte : c'est une



Potentiel d'action.

dépolarisation ;

- puis il redescend : c'est la **repolarisation** ;
- durant un temps relativement bref, le potentiel a une valeur inférieure au potentiel de repos : c'est une **hyperpolarisation** ;
- et puis le potentiel revient à la valeur normale du potentiel de repos.

Ce potentiel d'action a systématiquement la même forme et la même intensité : tous les potentiels d'action sont identiques. Vu que celui-ci a toujours la même amplitude, on dit que les potentiels d'action sont générés en tout ou rien. Ainsi, l'amplitude du potentiel d'action n'a aucun impact dans le transfert d'informations entre neurones. En réalité, les informations sont représentées au niveau d'un neurone par la fréquence d'émission des potentiels d'action. Prenons l'exemple d'un neurone sensoriel qui capte un stimulus précis : l'intensité du stimulus sera représentée par la fréquence d'émission de potentiels d'action par le neurone sensoriel. Même chose pour un neurone moteur : l'intensité de la contraction musculaire induite par le neurone sera proportionnelle à la fréquence d'émission des potentiels d'action par le neurone moteur.

Production d'un potentiel d'action

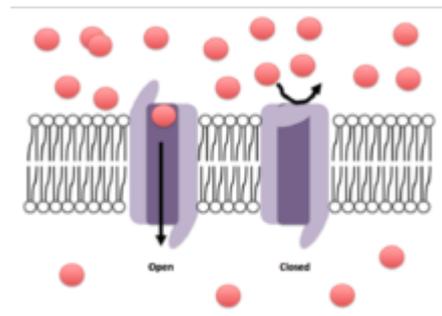
L'origine du potentiel d'action tient dans le fait que les canaux ioniques peuvent se fermer ou s'ouvrir suivant les circonstances. Les canaux fermés ne laissent pas passer les ions, alors que les canaux ouverts les laissent passer. En clair, les canaux ioniques ont une perméabilité variable. Mais ceux-ci ne restent pas ouverts indéfiniment et se referment progressivement avec le temps. Divers phénomènes permettent

d'ouvrir ou de fermer des canaux :

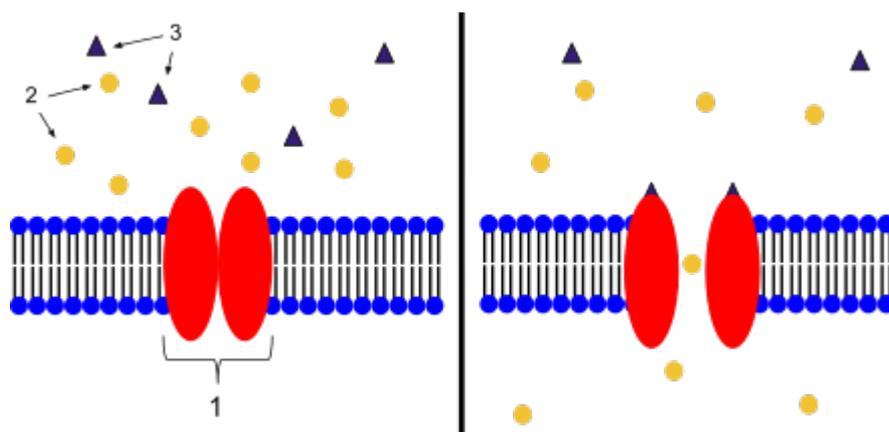
- les **canaux dépendants du voltage** s'ouvrent quand une tension seuil est atteinte ;
- les **canaux chimio-dépendants** s'ouvrent quand une substance chimique précise réagit chimiquement avec eux ;
- d'autres s'ouvrent quand on les étire ou qu'on les chauffe : ce sont des canaux utilisés pour les sensation du toucher et de la température.

Nous verrons plus en détail les canaux chimio-dépendants dans quelques chapitres, quand nous parlerons des récepteurs synaptiques. Ces récepteurs sont des protéines sur lesquels des molécules appelées neurotransmetteurs vont se lier. Les neurotransmetteurs sont émis par un neurone à destination d'un autre, ils servent de médium de transmission des potentiels d'actions entre neurones. Nous apprendrons alors qu'une grande partie des récepteurs synaptiques sont des canaux ioniques chimio-dépendants. Les canaux qui s'ouvrent quand on les étire ou les chauffe seront abordés dans les chapitres sur le toucher ou la sensation de la température. Pour le moment, nous n'avons besoin que des **canaux ioniques**

dépendants du voltage. Ceux-ci sont des molécules formés de trois grandes parties, trois sous-molécule à la fonction précise. La première est simplement le pore, le trou qui laisse passer l'ion. La seconde est une sorte de porte, un clapet qui se ferme ou s'ouvre selon les circonstances. La troisième molécule joue le rôle d'un capteur qui agit sur le clapet pour ouvrir ou fermer le pore. Pour résumer, un canal ionique est composé d'un pore, d'une porte (pore gate) qui ouvre ou ferme le pore et d'un senseur qui décide de l'ouverture/fermeture.



Canal ionique dépendant du voltage.



Canal ionique.

Le déroulement simplifié d'un potentiel d'action

Pour simplifier, nous n'allons utiliser que deux types de canaux : un pour le potassium et un autre pour le sodium. On a vu précédemment que le potentiel d'action dépend des ions que l'on laisse passer par les canaux ioniques : vous aurez un potentiel de -58 millivolts en ne laissant passer que du potassium, alors que du sodium donnera un potentiel de +58 millivolts. Cela suffit à expliquer dans les grandes lignes le déroulement d'un potentiel d'action. Au potentiel de repos, sans influx nerveux entrant, les canaux sodium

et potassium dépendants du voltage sont presque tous fermés. Seuls les canaux ioniques permanents (non-dépendant du voltage) sont ouverts, ce qui donne un potentiel de repos. Au début d'un potentiel d'action, des canaux au sodium vont s'ouvrir ce qui fait monter la tension vers 58mV : c'est la dépolarisation. Ces canaux vont se fermer tandis que des canaux potassium vont s'ouvrir, ce qui redescend la tension vers les -58mV : c'est la repolarisation. Pour résumer, du sodium rentre dans le neurone lors de la dépolarisation, alors que du potassium rentre dans la repolarisation.

Étape du potentiel d'action	Dépolarisation	Repolarisation	Repos
Canaux sodium dépendants du voltage	Ouverts	Fermés	Fermés
Canaux potassium dépendants du voltage	Fermés	Ouverts	Fermés

Le déroulement détaillé d'un potentiel d'action

En réalité, les choses sont un petit plus complexes que le schéma précédent, qui n'explique pas l'hyperpolarisation et décrit assez mal la dépolarisation. Lors de la dépolarisation, des canaux au sodium s'ouvrent et le potentiel se rapproche alors du potentiel de +58 millivolts. Cependant, ce processus demande que suffisamment de canaux s'ouvrent. Si la tension n'atteint pas un certain seuil, les canaux finiront par se fermer plus vite que l'augmentation de tension ne les ouvre : aucun potentiel d'action ne sera émis. Mais si la tension passe au-delà d'un certain seuil, l'ouverture des canaux s'emballera : l'ouverture de ces canaux va alors augmenter la tension, entraînant l'ouverture d'encore plus de canaux ioniques, qui eux-mêmes causeront une augmentation de tension, et ainsi de suite.

Il faut noter que les canaux potassium commencent à s'ouvrir lors de la dépolarisation, et non au début de la repolarisation. Ces canaux s'ouvrent quand la tension augmente, mais plus lentement que les canaux sodium. Les canaux potassium commencent à s'ouvrir lors de la dépolarisation, mais trop lentement pour que cela se fasse sentir. Le courant maximal de potassium a donc lieu quand la tension est proche de son maximum dans le potentiel d'action, ce qui cause la repolarisation. Leur influence deviendra pleine et entière lors de l'étape de repolarisation. Pour résumer, leur ouverture est très légère lors des phases de polarisation (pour ne pas dire inexistante), se fait sentir dans la repolarisation, et est à son apogée lors de l'hyperpolarisation.

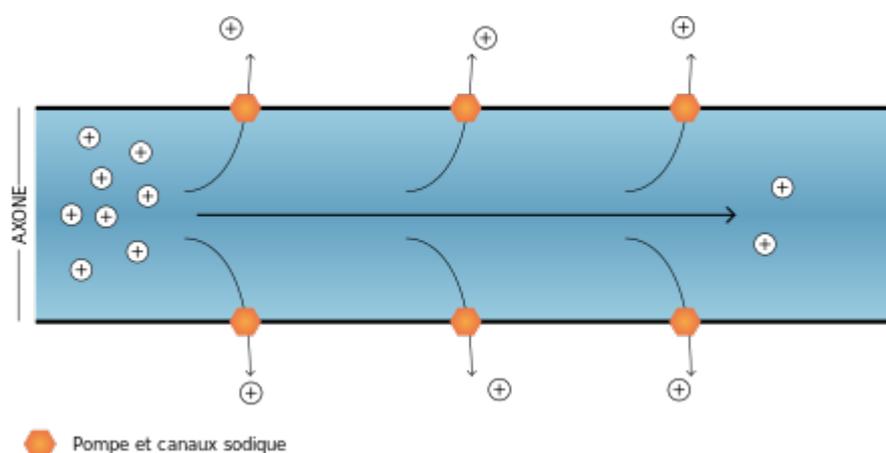
L'hyperpolarisation vient du fait que le canal sodium a une particularité : une fois fermé, il faut un certain temps avant de pouvoir le rouvrir. Le canal potassium a donc trois états : un état ouvert, un état fermé où il peut être ouvert suite à une stimulation et un état inactif où il ne peut pas être ouvert. Le canal passe respectivement de l'état fermé à ouvert, puis à l'état inactif, avant de redevenir fermé : fermé -> ouvert -> inactif -> fermé. L'hyperpolarisation est due au fait que les canaux potassium restent ouverts alors que les canaux au sodium sont tous inactifs. Il y a plus de canaux potassium ouverts que lors du repos, et tous les canaux sodium sont "fermés" : la tension est donc inférieure au potentiel de repos.

Étape du potentiel d'action	Dépolarisation	Repolarisation	Hyperpolarisation	Repos
Canaux sodium dépendants du voltage	Ouverts	Inactifs (en cours de fermeture)	Inactifs (tous fermés et inactifs)	Fermés
Canaux potassium dépendants du voltage	Fermés (en cours d'ouverture)	Ouverts	Ouverts	Fermés

Après un potentiel d'action, les canaux sodium sont en état inactif et ne peuvent pas s'ouvrir. Cela fait qu'il y a un certain temps avant qu'un nouveau potentiel d'action puisse survenir : le temps que les canaux sodium repassent en état fermé (et non inactif). À cause de l'hyperpolarisation, la surface qui a émis un potentiel d'action a peu de chances d'en réémettre durant l'hyperpolarisation. Cette propriété est assez intéressante : c'est elle qui explique pourquoi le potentiel d'action ne se propage que dans un sens : si un endroit a émis un potentiel d'action, les potentiels d'action induits dans le voisinage ne peuvent pas déclencher un nouveau potentiel d'action à l'endroit de leur potentiel d'action source.

Propagation d'un potentiel d'action

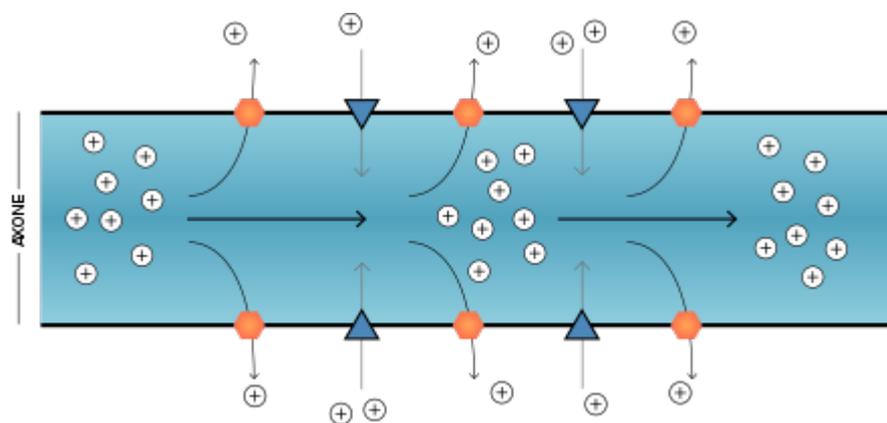
Imaginons que le potentiel augmente à un endroit de la surface du neurone : toute la surface de l'axone n'est pas concernée, mais la portion où les canaux ioniques se sont ouverts l'est. Ainsi, la tension électrique à cet endroit augmente, alors que la tension reste au potentiel de repos sur le reste du neurone. Cette différence de tension va créer un courant électrique : les ions potassium et sodium se propagent à travers l'axone, de la zone de plus forte tension vers les zones de plus basse tension. C'est une **conduction passive**, guidée par un courant électrique. Cette conduction n'est pas très efficace, pour une raison simple : les ions fuient à travers la membrane, beaucoup trop perméable aux ions. En conséquence, la tension causée par cette conduction passive diminue exponentiellement avec la distance.



● Pompe et canaux sodique

Propagation d'un potentiel décrementiel

Si la tension reste en-dessous du seuil d'un potentiel d'action, rien ne se passe. Mais si l'augmentation de potentiel est un potentiel d'action, les choses changent. Dans ces conditions, le potentiel d'action saute d'un endroit à un autre. Le potentiel d'action saute alors de proche en proche.

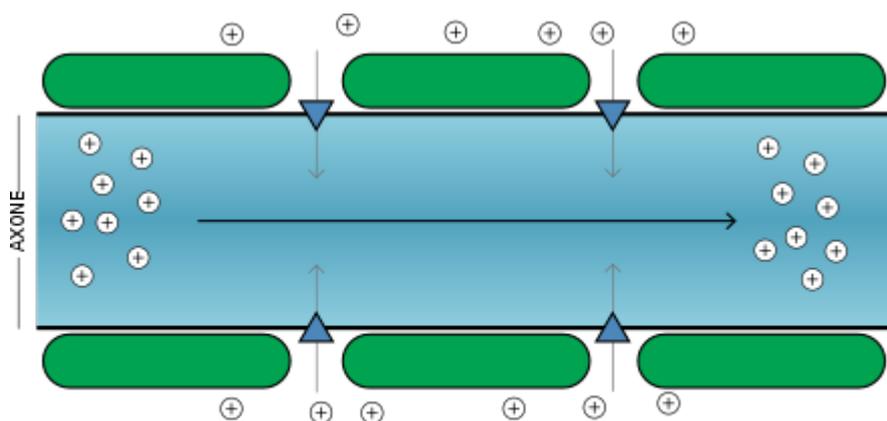


▲ Pompe sodique voltage-dépendant

● Pompe et canaux sodique

Propagation influx nerveux proche en proche

On a vu au chapitre précédent que les oligodendrocytes et les cellules de Schwann augmentent la vitesse de conduction de l'influx nerveux en entourant les neurones de myéline. La raison est simple : cette gaine de myéline est isolante et imperméable aux ions. En clair, elle empêche les ions de fuir hors du neurone, augmentant la conduction passive. Cependant, cette gaine n'empêche pas seulement les ions de sortir, mais aussi de rentrer : les canaux ioniques ne pourraient pas vraiment faire leur travail si tout l'axone était recouvert. En réalité, la gaine de myéline ne recouvre pas entièrement l'axone, mais laisse des espaces libres : les nœuds de Ranvier. Sur ces nœuds, les canaux ioniques peuvent faire leur travail et générer de nouveaux potentiels d'action. Ainsi, les potentiels d'action sautent d'un nœud de Ranvier au suivant.



■ Gaine de myéline

▲ Pompe sodique voltage-dépendant

Propagation influx nerveux axone myélinisé

Les troubles de l'influx nerveux

La génération et la propagation des potentiels d'action peut être dégradée par diverses maladies, que nous allons aborder dans ce qui suit. Celles-ci peuvent être assez variées, allant de la simple carence en ions à des maladies plus graves comme la sclérose en plaques. Leurs symptômes sont cependant moins variables, la plupart se traduisant par des symptômes neurologiques assez semblables. Il faut dire que les maladies du potentiel d'action touchent l'ensemble du système nerveux, ce qui entraîne des manifestations assez

stéréotypées. Elles se manifestent le plus souvent par des crises d'épilepsies, celles-ci ayant lieu quand l'activité électrique cérébrale est trop importante. Mais elles peuvent se manifester par d'autres symptômes plus courants, comme des picotements dans les mains, des crampes, des paralysies, ou tout autre symptôme neurologique. Il est possible de diviser les troubles du potentiel d'action en deux : les troubles de la génération du potentiel d'action, et ceux de sa propagation. Dans le premier cas, le potentiel d'action n'est pas généré ou l'est trop facilement, comparé à un sujet sain dans des conditions identiques. Pour les troubles de la propagation, c'est la vitesse de l'influx nerveux qui est altérée, sa transmission pouvant être totalement abolie à certains endroits.

Les troubles du potentiel d'action ont des manifestations non seulement neurologiques, mais parfois aussi autres. Par exemple, une carence en ions va toucher tous les organes et peut se manifester par des symptômes digestifs, hépatiques, ou autres. Même chose pour les troubles des canaux ioniques, qui sont présents dans de nombreux autres organes que le cerveau ! Les maladies des canaux ioniques touchent d'ordinaire tout tissu sensible aux potentiels d'action, qui regroupent essentiellement les muscles (dont le cœur) et le système nerveux. Pas étonnant donc que ces troubles s'accompagnent surtout de manifestations cardiaques ou musculaires, en plus des manifestations neurologiques. La raison à cela est que la contraction de tout muscle est le fait d'un potentiel d'action, qui agit sur le muscle. Si le muscle ne peut pas propager un potentiel d'action sur sa surface, sa contraction est le plus souvent abolie. Cela vaut aussi pour le muscle cardiaque, qui est lui aussi traversé par des potentiels d'action, mais avec une petite différence : le cœur génère lui-même ses propres potentiels d'action, régulièrement, sans aide du cerveau. Toute contraction cardiaque est la conséquence d'un potentiel d'action généré par le cœur, le cerveau ne commandant pas la contraction cardiaque. Si ces potentiels d'actions sont extrêmement différents des potentiels d'action neuronaux, ils sont générés de la même manière que ces derniers : par échange d'ions à travers des canaux ioniques. Il va de soi que toute maladie des canaux ou des ions va toucher aussi bien le cœur que le cerveau ou les muscles, avec parfois des effets différents selon l'organe.

Les carences ou excès en ions

La génération des potentiels d'action peut être perturbée de deux manières : soit par une concentration anormale d'ions extra ou intra-neurone, soit par des défauts dans le fonctionnement des pompes et canaux ioniques. Le premier cas correspond à un manque ou un excès d'ions dans le corps, par exemple une carence en potassium ou en sodium. Les carences qui perturbent la génération des potentiels d'action sont surtout les carences en potassium et en sodium, les deux ions impliqués dans la génération des potentiels d'action. C'est ainsi que la carence en potassium (exceptionnelle) se traduit par des paresthésies (sensations anormales de type douleurs, picotements, décharges électriques), des crampes, éventuellement une paralysie pour les cas les plus avancés. Une carence en sodium a des effets neurologiques quelque peu différents, avec une apparition de maux de tête, de convulsions, d'une confusion. Par contre, l'excès de sodium a des conséquences neurologiques plus claires : faiblesse musculaire, augmentation paradoxale du tonus musculaire, augmentation de l'intensité de certains réflexes, parfois convulsions, agitation et/ou confusion.

Les canalopathies

Les troubles des canaux ioniques sont regroupés sous le terme ombrelle de **canalopathie**. La plupart sont des maladies génétiques, ce qui se comprend aisément quand on se rappelle que les canaux ioniques sont

des protéines, naturellement codées par l'ADN cellulaire. Certaines mutations peuvent ainsi donner naissance à des canaux ioniques déformés ou mal-fonctionnels, qui n'agissent pas aussi bien que les canaux ioniques "normaux". Ces canalopathies peuvent toucher aussi bien les canaux sodiques que calcique, potassiques, chlorique et bien d'autres. La plupart des canalopathies n'ont pas d'incidence cérébrale, mais touchent essentiellement le cœur et/ou les muscles. Mais les canalopathies qui touchent des canaux présents dans le cerveau ou le système nerveux ont bel et bien des manifestations neurologiques importantes. Nous n'allons aborder ici que les troubles avec des symptômes neurologiques, et allons laisser de côté des canalopathies cardiaques ou musculaires.

Certaines formes de canalopathies se manifestent par de l'épilepsie, qui survient précocement dans la vie du patient : lors de l'enfance, plus rarement de l'adolescence, rarement plus tard. Un bon exemple de canalopathie épileptique est l'**épilepsie néonatale familiale bénigne**, une forme rare d'épilepsie qui touche les nouveaux-nés. Cette maladie est liée à des mutations des gènes *KCNQ2* et *KCNQ3*, qui codent pour les canaux perméables au potassium dépend du voltage. Les anomalies se localisent sur le chromosome numéro 20, plus rarement sur le 8ème chromosome. Du fait des mutations, mes canaux potassiques sont moins perméables que la normale, ce qui augmente la teneur en potassium dans les neurones, comparé à la normale. Le résultat est une hyperexcitabilité neuronale légère, qui se traduit par des crises épileptiques. Les convulsions apparaissent dès les premiers jours de vie et cessent à partir du quatrième mois de vie. Les nouveaux-nés atteints se développent normalement, sans séquelles neurologiques ou risque épileptique particulier. Outre l'épilepsie néonatale bénigne, d'autres formes d'épilepsies sont causées par des canalopathies. La plupart sont regroupées dans ce qui porte le nom d'**épilepsie généralisée avec convulsions fébriles** +. Il s'agit d'un syndrome épileptique où les patients manifestent de nombreuses formes d'épilepsies (absences, myoclonies, crises toniques cloniques, et autres). Ces formes sont causées par des défauts dans les canaux sodium, ainsi que dans certains canaux sensibles au GABA. Ces défauts proviennent de mutations dans les gènes *SCN2A*, *SCN1A* et/ou *SCN1B*, à quelques exceptions près.

Des canalopathies différentes peuvent être liées à des mutations distinctes d'un même gène. Par exemple, la mutation du gène nommé *CACNA1A* peut muter de trois manières différentes, qui donnent trois canalopathies distinctes. Ce gène code une partie d'un canal ionique au calcium dépendant du voltage, la partie nommée alpha-1 pour les intimes. Une mutation de ce gène donne naissance aux trois maladies suivantes : la migraine hémiplegique familiale de type 1, l'ataxie cérébelleuse de type 6 et l'ataxie paroxystique héréditaire. Les deux dernières se manifestent par ce qu'on appelle une ataxie, un déficit de la coordination des mouvements, d'origine neurologique. Cependant, l'âge d'apparition et la durée des symptômes varient grandement entre ces deux maladies. L'**ataxie cérébelleuse de type 6** se caractérise par une ataxie qui débute à l'âge adulte, et se développe progressivement. Seul un diagnostic génétique permet de diagnostiquer à coup sûr la maladie, qui ne se différencie symptomatiquement pas du tout des autres formes d'ataxies non-génétiques. L'**ataxie paroxystique héréditaire** correspond à des épisodes d'ataxie qui surviennent spontanément et disparaissent en quelques minutes, quelques heures ou quelques jours. L'épisode d'ataxie est accompagné de nausées et de vertiges dans la plupart des cas, avec parfois des migraines ou d'autres manifestations neurologiques. Enfin, la **migraine hémiplegique familiale de type 1** est une forme de migraine accompagnée de symptômes neurologiques divers, dont une paralysie de la moitié du corps (hémiplegie). Il faut signaler que d'autres formes de migraine hémiplegique familiale et d'ataxie cérébelleuse familiale sont causées par des mutations d'autres gènes. Par exemple, la migraine familiale hémiplegique peut être causée par des mutations des gènes *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* et *1q31*.

Ces mutations vont modifier la forme des canaux calcium, des pompes potassium/sodium, des canaux sodium et de quelques autres molécules.

Nous reparlerons dans quelques chapitres de certaines formes de **myasthénie**, une maladie caractérisée par une faiblesse musculaire persistante évoluant vers une paralysie permanente. Ces myasthénies sont, pour la plupart, caractérisée par une disparition des canaux ioniques sur la surface des muscles, sur la jonction entre neurones moteurs et muscles (dans la jonction neuromusculaire). Ce cas est particulier, comparé aux maladies précédentes, dans le sens où les canaux sont éliminés par le système immunitaire. Le sang des patients myasthéniques contient des anticorps qui attaquent les canaux ioniques neuromusculaires, ce qui fait que le muscle devient de plus en plus insensible aux stimulations neuronales. Il s'agit donc d'une maladie à la fois auto-immune et canalopathique.

Les maladies démyélinisantes

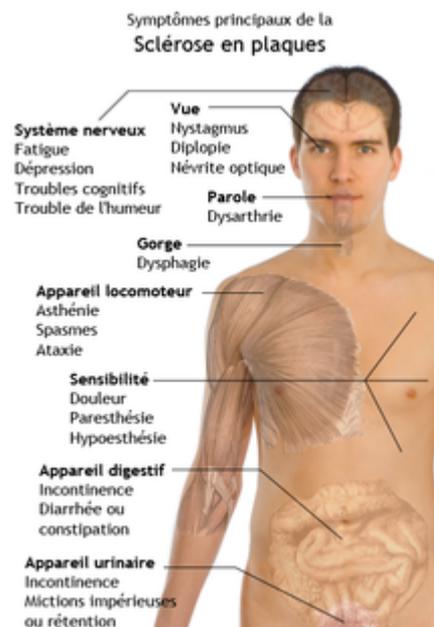
Certaines maladies dégradent la gaine de myéline qui entoure les axones, d'où leur nom de **maladies démyélinisantes**. Elles ont pour conséquence de ralentir la propagation de l'influx nerveux, si ce n'est de l'empêcher, ce qui entraîne des troubles neurologiques divers et variés : troubles de la vision, de l'audition, de la motricité, de la cognition, de la mémoire, etc. Ces troubles sont loin d'être spécifiques, d'où une difficulté de diagnostic assez marquée. On peut classer ces maladies en deux types, selon leur cause : les **myélonoclasties** et les **leucodystrophies**. Les premières sont des maladies inflammatoires déclenchées par des toxines, des infections ou des réactions auto-immunes. Les toxines, infections ou réactions auto-immunes vont dégrader la myéline des axones. La plus connue est certainement la sclérose en plaque, secondée par la maladie de Charcot et le syndrome de Guillain-barré. Les secondes sont d'origine génétique, et sont causées par une non-production de la myéline.

Nom	Myélonoclastie	Leucodystrophie
Cause	Inflammatoire	Génétique
Mécanisme	Destruction de la myéline axonale.	Non-production de la myéline.
Exemples	Sclérose en plaque.	Leucodystrophie de Duchenne.

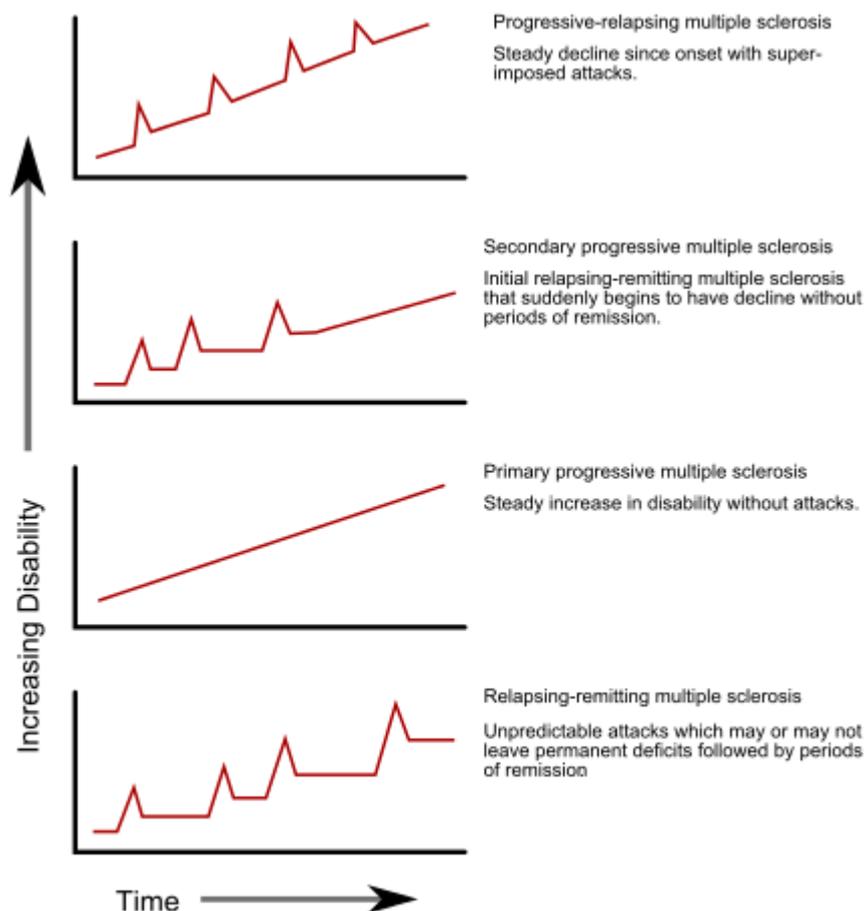
La sclérose en plaque

La **sclérose en plaque** est une myélonoclastie dont le nom est connu du grand public. Comme toutes les maladies démyélinisantes, son diagnostic est difficile, du fait de la forte variété des symptômes : n'importe quel symptôme neurologique ou psychiatrique peut être présent chez un patient, même si certains symptômes sont "relativement caractéristiques". La sclérose en plaque touche le cerveau et la moelle épinière, mais épargne les gaines de myéline formées par les cellules de Schwann. A l'heure actuelle, cette maladie est considérée comme auto-immune (le système immunitaire se retourne contre des cellules saines de l'organisme). Nul ne sait, à l'heure où j'écris ces lignes, quelle est la cause de cette maladie. Il pourrait s'agir d'une réaction de l'organisme contre la myéline, ou d'une réaction face à une infection de la myéline par un virus, personne ne sait. Tout au plus les scientifiques ont-ils quelques pistes, ainsi que quelques certitudes épidémiologiques. Par exemple, on sait que les femmes sont notamment plus atteintes que les hommes et qu'il existe quelques rares cas de sclérose en plaque familiale. Heureusement, les médecins savent réduire ses symptômes avec des traitements immunosuppresseurs.

La sclérose en plaque peut se manifester de diverses manières. Dans la majorité des cas, la maladie évolue par poussées. On observe alors des épisodes de démyélinisations, qui entraînent des troubles neurologiques transitoires. Les troubles cessent partiellement après la poussée, à cause de la régénération de la myéline, mais le patient ne revient pas tout à fait à la normale : la poussée entraîne généralement l'apparition de quelques séquelles neurologiques légères, mais permanentes. Plus rarement, on observe une progression croissante et lente de troubles neurologiques, qui s'installent et se potentialisent peu à peu. A noter que les deux tendances ne sont pas incompatibles : des épisodes peuvent se surimposer sur une progression lente de la maladie. Plus rarement, des poussées épisodiques finissent par laisser la place à une dégradation lente de la maladie.



Symptômes de la sclérose en plaques



Progression de la sclérose en plaque.

La neuromyéélite optique de Devic

Moins connue que la sclérose en plaque, la **neuromyéélite optique de Devic** est une maladie démyélinisante assez rare qui ne touche qu'une à deux personnes sur 100 000. Elle se manifeste par une démyélinisation du nerf optique, ainsi que de certains segments de la moelle épinière. L'évolution de la maladie ressemble à celle de la sclérose en plaques. Souvent, le patient a des épisodes de démyélinisation soudaine avec une récupération partielle entre chaque épisode. Dans d'autres cas, la maladie évolue continuellement, avec un seul épisode continu. Chaque épisode se traduit par une brutale cécité avec des paralysies diverses. L'ensemble peut parfois s'accompagner d'une inflammation cérébrale, qui se manifeste par des troubles du sommeil, des nausées et vomissements, plus rarement par une confusion ou un coma. Il faut cependant signaler que si le cerveau peut subir une inflammation, la démyélinisation cérébrale est très rares. La présence d'une démyélinisation cérébrale doit systématiquement orienter le diagnostic vers une sclérose en plaques. Il s'agit vraisemblablement d'une maladie auto-immune qui attaque les astrocytes du nerf optique et de la moelle épinière. La maladie serait responsable de la production d'anticorps contre les aquaporines de type 4, des molécules qui facilitent l'entrée et la sortie de l'eau dans les cellules. Comme toute maladie auto-immune, elle se soigne en diminuant la réponse immunitaire via des corticoïdes lors des crises et par des immunosuppresseurs en dehors.

Annexe technique : les modèles mathématiques de neurones

Dans les chapitres précédents, nous avons vu les différentes propriétés électriques des neurones et de leur membrane. Celles-ci sont primordiales dans la génération du potentiel d'action et sa propagation à travers l'axone. Pour mieux rendre compte de ce phénomène, les biologistes ont élaboré divers modèles mathématiques qui permettent de simuler le fonctionnement d'un neurone. Ces modèles sont assez simples, pour les plus rudimentaires, mais sont suffisamment puissants pour reproduire la forme du potentiel d'action et quelques valeurs numériques affiliées (amplitude du potentiel d'action, durée, fréquence d'émission, et bien d'autres). Les premiers scientifiques à avoir élaboré un tel modèle, Huxley et Hodgkin, ont reçu un prix Nobel pour leurs travaux. Leur théorie, appelée modèle de Hodgkin-Huxley, se contentait de deux canaux ioniques : un au potassium et un au sodium. Par la suite, d'autres canaux ont été ajoutés, rendant les modèles plus complexes, mais plus aptes à reproduire certains détails numériques particuliers. Dans ce chapitre facultatif, nous allons voir ces différents modèles de neurones. Précisons que ce chapitre n'est pas nécessaire pour comprendre le reste du cours et qu'il s'agit plus d'une annexe technique pour ceux qui veulent aller plus loin. Ceux qui n'ont ni l'envie ni le niveau en mathématiques pour lire ce chapitre peuvent le passer sans remords.

La modélisation de la membrane et des canaux ioniques

Les modèles les plus simples sont de loin ceux qui modélisent la membrane d'un neurone sous la forme d'un circuit électrique assez simple, qui fait intervenir des résistances et des condensateurs. Dans les grandes lignes, la membrane est considérée comme un condensateur électrique, alors que les canaux ioniques sont vus comme des résistances. Cela peut paraître bizarre, mais l'analogie entre composants isoélectrique et canaux/membrane est pourtant facile à justifier physiquement.

La modélisation des canaux ioniques

Les canaux ioniques vont être responsables de déplacements d'ions à travers la membrane. Or, un déplacement d'ions est un courant électrique comme un autre : il a une intensité électrique et est lié à une différence de potentiel (une tension). Lorsque les canaux ioniques sont ouverts, ils laissent les ions les traverser ce qui correspond à un courant ionique, que nous noterons I_{canaux} . La vitesse de traversée des ions donnant l'intensité du courant ionique.

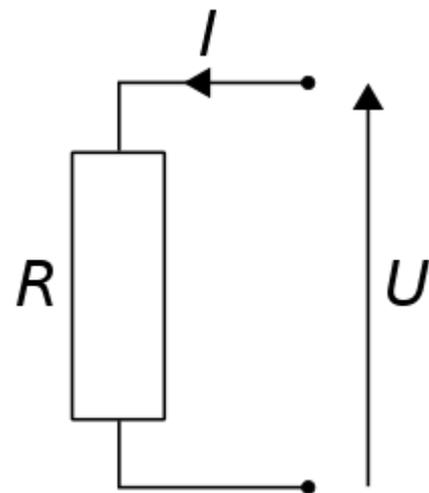
Reste à quantifier le courant causé par les canaux ioniques. Divers arguments physiques complexes, liés à la diffusion de molécules soumises à un gradient de concentration, nous donnent cette relation. L'intensité du courant qui traverse le canal ionique ouvert dépend surtout de la différence de tension entre intérieur et extérieur du neurone : plus la tension est forte, plus les ions seront attirés vers l'intérieur/extérieur et engendreront donc un courant intense. Plus en détail, la relation entre intensité du courant ionique et tension de membrane est proportionnelle. Un canal ionique est donc vu comme quelque chose, traversé par un courant électrique, avec une tension proportionnelle à ses bornes. Cela correspond à la lettre prêt à la définition d'une **résistance**, à savoir toute chose qui respecte la relation suivante entre intensité et

tension (la loi d'Ohm), avec U la tension et R un coefficient de proportionnalité appelé résistance :

$$U = R \times I_{\text{canaux}}$$

Il faut aussi modéliser le fait que les canaux ioniques s'ouvrent ou se ferment. Pour cela, il suffit de préciser que les résistances utilisées sont des résistances variables : leur résistance R varie suivant que le canal est ouvert ou fermé. Un canal ouvert aura une faible résistance, tandis qu'un canal fermé aura une résistance infinie (le courant ne passe pas). Pour éviter tout problème de calcul avec les résistances infinies, on peut modifier la loi d'Ohm en faisant intervenir l'inverse de la résistance, aussi appelée conductance. La loi d'Ohm se reformule alors ainsi, avec g la conductance :

$$I_{\text{canaux}} = g \times U$$

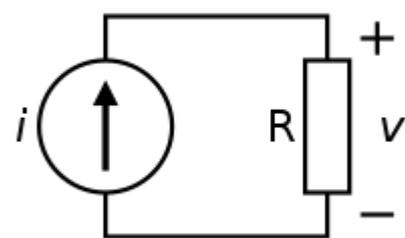


Loi ohm résistance

La modélisation des pompes ioniques

Outre les canaux ioniques, il faut parler des pompes ioniques. Celles-ci vont expulser certains ions de la cellule contre leur gradient de concentration et/ou la tension électrique. En première approximation, la vitesse d'expulsion des ions ne change pas beaucoup, quelques soient les circonstances. Par exemple, elle ne change pas suite à une variation de tension ou de concentration. On peut donc considérer que ces pompes sont à l'origine d'un flux constant d'ions, d'un courant d'ions permanent. Le courant d'ion sortant de la cellule, causé par les pompes, sera noté I_{pompes} dans ce qui suit. On peut donc les modéliser par un simple générateur de courant permanent, ce qui est de loin la méthode la physiquement réaliste.

Même de rien, on peut ainsi rendre compte du potentiel de repos en ajoutant des canaux ioniques ouverts aux pompes ainsi modélisées. Le circuit électrique "complet", qui fait intervenir les canaux et les pompes est donc composé d'un générateur de courant et d'une résistance, tous deux connectés au cytosol et au milieu extra-cellulaire. Ces deux milieux étant conducteurs, on peut relier directement le générateur de courant aux bornes de la résistance. Le circuit est donc celui montré dans le schéma de droite. On voit que le courant des pompes repasse par la résistance, ce qui donne naissance à une tension égale à : $I_{\text{pompes}} \times R$. Cette tension n'est autre que la tension de repos de la cellule ! Il faut préciser que ce circuit suppose que le courant sortant (celui causé par les pompes), est égal au courant qui passe par les canaux ioniques, ce qui est valable dans certains cas de figure, mais pas dans d'autres (lors d'un potentiel d'action, notamment).



Résistance alimentée par un générateur de courant.

La modélisation de la membrane

Continuons par la modélisation de la membrane. Dans le cytosol ou le milieu extérieur, les ions peuvent se déplacer librement : ce sont donc des conducteurs électriques. Tel n'est pas le cas de la membrane neuronale, qui isole l'intérieur de la cellule du milieu extérieur. Vu que cette dernière empêche les ions de passer d'un côté à l'autre, on peut raisonnablement dire que c'est un isolant électrique. Or, il existe un composant électrique formé de deux morceaux de conducteurs (ici, le cytosol et le milieu extérieur) séparés par un isolant (ici, la membrane) : c'est ce qu'on appelle un **condensateur**. Les deux morceaux de conducteurs sont classiquement appelés des armatures, mais nous n'utiliserons pas ce terme ici. Quoi qu'il en soit, les deux conducteurs vont accumuler des charges électriques, sur la face interne et externe de l'isolant. La quantité de charges accumulées est proportionnelle à la tension entre les deux cotés de la membrane, le coefficient de proportionnalité étant appelé la capacité du condensateur. Cette relation est résumée par l'équation suivante, avec Q la quantité de charges accumulées, C la capacité et U la tension. :

$$Q = C \times U$$

Il faut noter que la capacité de la membrane est fixe, constante, alors que les quantités de charges et la tension peuvent varier.

Le modèle LIF (Leaky Integrate and Fire)

Reprenons l'équation de la membrane, $Q = C \times U$. Cette équation nous dit que la tension de membrane ne peut pas changer s'il n'y a pas d'échanges de charges à travers celle-ci. Un déplacement des charges à travers l'isolant est le seul moyen de modifier la quantité de charges de part et d'autre de la membrane. Et c'est ce qui arrive quand les canaux ioniques s'ouvrent : ils laissent passer un courant ionique entrant (si la tension le permet. Même chose pour les pompes, qui échangent des charges entre la cellule et l'extérieur, ce qui donne naissance au courant sortant. La variation des charges d'un côté de la cellule est reliée au courant par la définition même du courant, qui n'est autre que l'équation suivante :

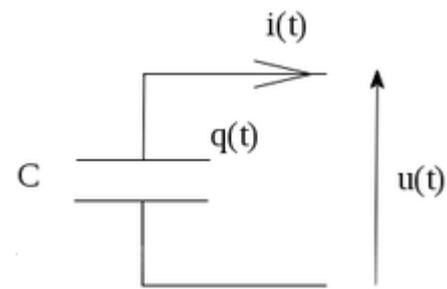
$$I_m = \frac{dQ}{dt}$$

Or, la quantité Q est, par définition, le produit entre la capacité de la membrane et la tension. Autrement dit, $Q = C \times U$. On a alors :

$$I_m = \frac{d(C \times U)}{dt}$$

Vu que la capacité est constante, on a immédiatement :

$$I_m = C \frac{dU}{dt}$$



Condensateur parfait - convention de décharge

On peut alors aller plus loin en supposant qu'il n'y a qu'un seul type de canal ionique, hypothèse qui sera relâchée plus tard.

L'équation principale des modèles à base de conductances

Le courant I_{canaux} et le courant I_{pompes} vont dans des sens opposés et traversent tous deux la membrane (ils sont parallèles). Les lois de l'électricité nous disent que ces deux courants doivent alors avoir un signe opposé, le choix des signes étant arbitraire. Nous allons choisir la convention suivante : le courant entrant (des canaux) est négatif, alors que le courant sortant (pompes) est positif. Le courant qui traverse la membrane est, par définition, la somme du courant entrant et du courant sortant. En notant ce premier I_m , on a :

$$I_m = I_{pompes} - I_{canaux}$$

Si le courant des pompes est tout simplement constant, le second est égal à : $I_{canaux} = g_{canaux} \times U$. En injectant cette équation dans la précédente, on trouve :

$$I_m = I_{pompes} - g_{canaux} \times U$$

En se rappelant que $I_m = C \frac{dU}{dt}$ est la somme des courants ioniques des pompes et des canaux, on a :

$$C \frac{dU}{dt} = I_{pompes} - I_{canaux}$$

$$C \frac{dU}{dt} = I_{pompes} - g_{canaux} \times U$$

L'origine du potentiel de repos

L'origine du potentiel de repos est liée aux échanges d'ions à travers la membrane. Physiquement, le courant sortant va engendrer une accumulation de charges d'un côté de la membrane. Cela causera non seulement l'apparition d'une tension, mais aussi d'une différence de concentration en ions, qui fera naître un flux d'ions entrant pour rétablir l'équilibre. Il en résultera naturellement un courant à travers les canaux ioniques, qui dépendra de la tension ainsi générée. Ce courant sera au départ assez faible, vu que la tension sera basse durant un bon moment. Le courant des canaux seront donc petit par rapport au courant des pompes, ce qui permettra aux charges de s'accumuler : la tension augmente. Mais avec le temps, le courant des canaux augmentera et finira par atteindre le courant sortant des pompes : le courant total s'annulera et la tension se stabilisera. Le potentiel de repos est alors atteint.

A l'équilibre, les courants sortants et entrants sont stables et le courant de membrane est nul. En clair, que le courant des pompes et celui des canaux sont égaux. On a alors :

$$0 = g \times U - I_{pompes}$$

Quelques simplifications algébriques donnent alors :

$$U = \frac{I_{pompes}}{g} = I_{pompes} \times R$$

La dynamique du neurone

Reprenons l'équation précédente :

$$C \frac{dU}{dt} = I_{pompes} - g \times U$$

Multiplions les deux termes par la résistance des canaux R :

$$RC \frac{dU}{dt} = I_{pompes} \times R - U$$

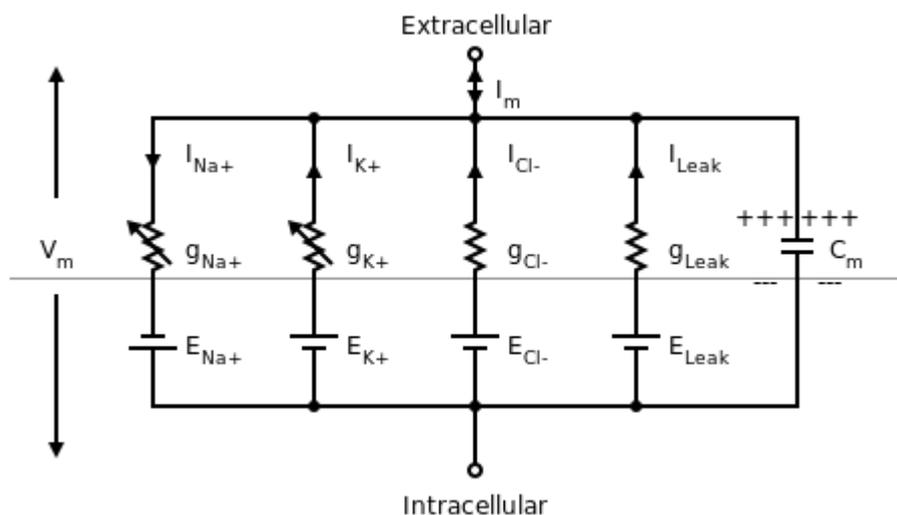
Le terme $I_{pompes} \times R$ n'est autre que le potentiel de repos, ce qui donne :

$$RC \frac{dU}{dt} = U_{repos} - U$$

Le produit RC est une valeur particulière, qui intervient dans la résolution et la dynamique de l'équation différentielle précédente. Pour le moment nous allons juste l'appeler la **constante de temps** et laissons son interprétation pour plus tard. Notons ce produit RC comme suit : τ_m . On a alors :

$$\tau_m \frac{dU}{dt} = U_{repos} - U$$

On voit que cette équation, qui résume le modèle (hors potentiel d'action) fait disparaître toute source de courant. Tout cela permet de représenter ce modèle autrement. Pour cela, il faut représenter chaque potentiel de Nernst, il faut ajouter un générateur de tension constante. Ce générateur est placé entre la résistance et la tension de membrane, en série avec la résistance. La valeur de ce générateur de tension se calcule avec l'équation de Nernst vue au chapitre précédent.



L'équation précédente est une équation différentielle similaire à celle d'un circuit RC en électronique. Celle-ci nous dit que si la tension de membrane est égale à la tension de repos U_{repos} , elle y reste. Si l'on modifie celle-ci temporairement, l'évolution dépend de la différence de tension $U_{repos} - U$. Globalement, le résultat est que la tension retourne assez rapidement vers la tension de repos. Nous allons étudier trois cas dans ce qui suit : celui où la tension est égale à la tension de repos, celle où un courant traverse la membrane, et celui où une différence de tension existe mais pas de courants pour la faire revenir à la tension de repos.

La stabilité de la tension de repos

L'équation précédente nous dit que le neurone est à son état stable quand sa tension de membrane est égale à la tension de repos. En effet, on voit que si $U - U_{repos} = 0$, alors $\frac{dU}{dt} = 0$. Un neurone va toujours retourner à son état stable s'il subit une modification de sa tension de membrane. Cela s'explique par le fait qu'en cas de déséquilibre (par rapport à la tension de repos) les pompes et canaux vont redistribuer les charges entre le neurone et le milieu extérieur. Trop de charges à l'extérieur et les canaux feront rentrer le surplus plus vite que les pompes ne les font sortir. Trop de charges à l'intérieur et les canaux laisseront passer un nombre d'ions plus faible que les pompes n'en font sortir.

Un bon moyen de s'en rendre compte est de diviser $U_{repos} - U$ par la résistance R :

$$\frac{U_{repos} - U}{R} = \frac{U_{repos}}{R} - \frac{U}{R} = I_{pompes} - I_{canaux}$$

Cette équation peut se reformuler en utilisant le courant total I_m (qui est, pour rappel, la différence entre flux entrant et flux sortant). On a alors, après quelques manipulations algébriques :

$$I_m = g \times (U_{repos} - U)$$

Ainsi, un déséquilibre de la tension de membrane se traduit aussi par un déséquilibre dans l'entrée et la sortie des charges du neurone. Une tension supérieure à la tension de repos se traduit par une entrée d'ions dans le neurone, alors qu'une tension inférieure au repos se traduit par une sortie d'ions. De plus, le courant entrant a un signe opposé à la variation de tension : le courant va jouer contre la différence de tension. Ce n'est que que la tension de membrane atteint la tension de repos que le courant s'annule, supprimant l'évolution de la tension.

La réaction à l'ouverture des canaux ioniques

Partons d'une situation où la tension de membrane est égale à la tension de repos. Imaginons que des canaux ioniques auparavant fermés s'ouvrent soudainement et laissent passer un courant ionique I . L'équation précédente nous dit que la tension de membrane va augmenter, son augmentation étant proportionnelle au courant. On peut déterminer quelle est la tension atteinte après une durée Δt en supposant un courant ionique fixe I_0 . En intégrant l'équation précédente, il vient :

$$V_m(t) = V_{repos} + I_0 R \left[1 - \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_m}\right) \right]$$

Le comportement de la tension est illustré dans le schéma de droite. Si on laisse charger le neurone indéfiniment, on voit que la tension atteint alors la valeur $V_m(t) = V_{repos} + I_0 R$, sa valeur maximale. Entre temps, la tension augmente, suivant une exponentielle saturée. La tension atteint 66% de sa valeur maximale après une constante de temps τ_m , 95% après trois constantes de temps, et 99,3% après 5 constantes de temps.

Si la tension dépasse un certain seuil, un potentiel d'action a lieu. Pour le moment, on ne peut pas modéliser le potentiel d'action complet, mais seulement prédire quand celui-ci va avoir lieu. A la fin du potentiel d'action, la tension revient progressivement vers la tension de repos.

Le retour à la tension de repos

Repartons de la situation où un neurone a vu sa tension de membrane augmenter au-delà de la tension de repos. Maintenant, coupons le courant ionique. On suppose ainsi que les canaux ioniques, ouverts suite à une stimulation quelconque, se sont fermés. Aucun potentiel d'action n'a eu lieu, mais la tension du neurone a quand même augmenté. A partir de cette situation initiale, les équations nous disent que la tension de membrane va revenir progressivement au potentiel de repos. Cela vient du fait que les canaux ioniques vont alors d'ouvrir et vont entraîner l'apparition d'un courant qui fera évoluer la tension de membrane. Plus précisément, imaginons que l'on augmente la tension de membrane d'une valeur Δu à l'instant t . Les calculs nous disent que la différence $V_m(t) - V_{net}$ va progressivement diminuer, la courbe de réduction ayant la forme d'une exponentielle inverse. Plus en détail, on a :

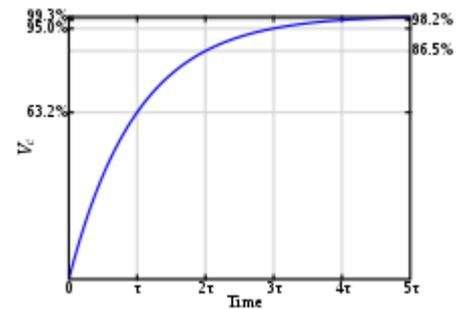
$$V_m(t) - V_{repos} = \Delta u \times e^{-\frac{t}{\tau}}$$

L'équation nous dit que la différence de tension est réduite de 66% pour une durée égale à RC. Pour deux RC, elle est réduite à 13,5% de sa valeur à $t = 0$. Et ainsi de suite, les valeurs précises étant données dans les schémas de droite.

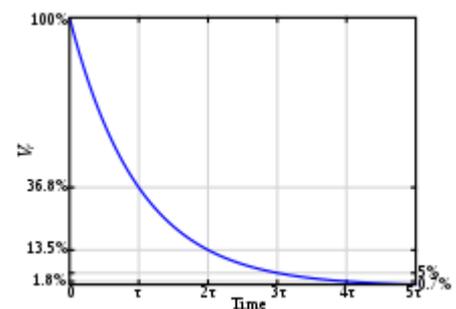
Les extensions du modèle Integrate And Fire

Le modèle précédent peut être étendu au cas où il existe plusieurs types de canal ionique, ce qui demande juste d'ajouter plusieurs résistances différentes au modèle. Les résistances ont des valeurs qui dépendent du type de canal ionique, ainsi que de leur nombre par unité de surface du neurone.

$$C \frac{dU}{dt} = \sum g_i [U_i - U(t)]$$



Charge d'un neurone - augmentation de la tension de membrane suite à l'instauration d'un courant ionique.



Évolution de la différence de tension membrane-repos avec le temps.

Dans ce cas, le calcul de la tension de repos est un tout petit peu plus difficile, mais très loin d'être impossible. Comme pour le modèle LIF (Leaky Integrate and Fire), on le calcul en supposant que la tension est stable, à savoir : $C \frac{dU}{dt} = 0$. On a alors, après quelques manipulations algébriques :

$$U_{repos} = \frac{\sum g_i \times U(t)}{\sum g_i}$$

Quant au calcul de la conductance, il est relativement simple : c'est la somme des conductance de chaque canal ionique. La raison à cela est que ces conductances/résistances sont placées en prallèle sur la surface du neurone. Et les lois de l'électricité nous disent que des conductances parallèles les unes des autres s'additionnent. On a donc :

$$g_{totale} = \sum g_i$$

Avec ces valeurs de la tension de repos et de a conductance totale, on retrouve une équation identique à celle du modèle LIF :

$$C \frac{dU}{dt} = -g_{totale} [U(t) - U_{repos}]$$

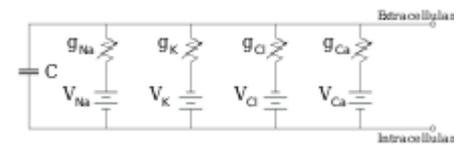
Le modèle de Hodgkin-Huxley

Le modèle de Hudgin-Huxley est une version du modèle précédent qui a trois types de canaux ioniques : un canal au potassium et deux canaux au sodium. Cette fois-ci, l'intensité du courant ionique est égale à la somme des intensités de chaque courant ionique, la somme du courant de sodium et du courant de potassium. En outre, ce modèle modélise l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques en fonction du voltage, chaque résistance varie selon la tension. On a alors l'équation suivante :

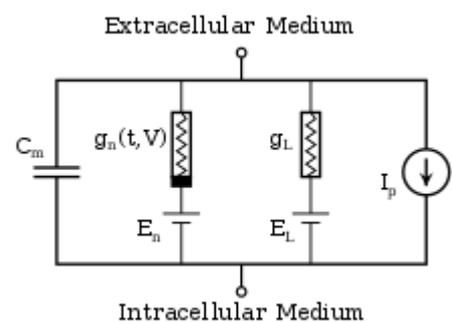
$$C \frac{dU(t)}{dt} = -g_K [U(t) - U_K] - g_{Na} [U(t) - U_{Na}]$$

L'ouverture et la fermeture des canaux ioniques

Chaque canal ionique peut être dans des deux états suivants : fermé ou ouvert. Si on regarde l'ensemble des canaux ioniques de la membrane, certains seront ouverts tandis que d'autres seront fermés. Les quantités respectives de canaux fermés et ouverts sont dépendantes de la tension de membrane, mais le modèle de Hudgin-Huxley modélise ces quantités par une simple probabilité. Chaque canal a une



Modèle équivalent de la membrane d'un neurone.



Modèle de Hodgkin-Huxley.

probabilité π_o d'être ouvert, et une probabilité $\pi_f = 1 - \pi_o$ d'être fermé. Un canal peut changer d'état, pour passer de l'état ouvert à l'état fermé ou inversement. A chaque instant, on suppose qu'une fraction α de canaux vont s'ouvrir alors qu'une quantité β vont se fermer. L'évolution du nombre de canaux ouverts est donc la suivante :

$$\frac{d\pi_o}{dt} = \alpha\pi_f - \beta\pi_o$$

$$\frac{d\pi_o}{dt} = \alpha(1 - \pi_o) - \beta\pi_o$$

$$\frac{d\pi_o}{dt} = \alpha - \alpha\pi_o - \beta\pi_o$$

$$\frac{d\pi_o}{dt} = \alpha - (\alpha + \beta)\pi_o$$

Cette équation différentielle peut être résolue avec des méthodes que nous n'aborderons pas ici. Le résultat est que si on laisse suffisamment de temps, le système tend à converger vers une probabilité finie. Cette probabilité π_∞ se calcule avec la formule suivante :

$$\pi_\infty = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

La constante de temps du système est la suivante :

$$\tau = \frac{1}{\alpha + \beta}$$

L'équation différentielle se reformule alors comme suit :

$$\frac{d\pi_o}{dt} = \frac{\pi_\infty - \pi_o}{\tau}$$

Les trois canaux ioniques

Pour rappel, le modèle utilise trois types de canaux différents que nous allons noter n, m et h : le canal n est un canal au potassium alors que les deux autres sont des canaux sodium. Il va de soi qu'il existe des probabilités différentes pour chaque canal, et donc des probabilités différentes pour les canaux n, m et h. Notons ces trois probabilités n, m et h respectivement. On a donc :

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n - (\alpha_n + \beta_n)n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h - (\alpha_h + \beta_h)h$$

On peut remarquer que si un canal ionique a une probabilité de 30% d'être ouvert, cela signifie que 30% des canaux de la membrane seront ouverts. Si on prend par exemple les canaux n et que l'on compte les canaux ouverts sur la membrane, on devrait se retrouver avec un rapport n /nombre total de canaux égal à la probabilité π_o du canal. Donc, les trois paramètres n , m et h sont des nombres compris entre 0 et 1 qui déterminent la proportion de canaux ouverts sur la membrane. Par exemple, si $n = 0.5$, cela signifie que la moitié des canaux n sont ouverts, pour $h = 0.2$, seul 20% des canaux ioniques de la membrane sont ouverts, etc.

La dépendance en tension des canaux ioniques

Pour le moment, on ne voit pas où se cache la dépendance en tension de l'ouverture/fermeture des canaux. En réalité, celle-ci est cachée dans les probabilités d'ouverture et de fermeture, qui sont dépendantes de la tension. Les nombreuses mesures de Hudgin et Huxley, réalisées sur un axone géant de calamar, ont montré qu'il existait une relation entre la tension et les probabilités α , β . Plus précisément, la relation est entre les probabilités et la différence $U - U_{repos}$, que nous noterons avec un u minuscule. Pour les canaux potassium, les relations qu'ils ont obtenues étaient les suivantes :

$$\alpha_n = \frac{0.01(10 - u)}{e^{1-0.1u} - 1}$$

$$\beta_n = 0.125 \times e^{-u/80}$$

Pour les deux types de canaux sodium étudiés, les relations obtenues étaient les suivantes :

$$\alpha_m = \frac{0.1(25 - u)}{e^{2.5-0.1u} - 1}$$

$$\beta_m = 4 \times e^{-u/18}$$

$$\alpha_h = 0.07 \times e^{-u/20}$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{3-0.1u} - 1}$$

La conductance de la membrane

A partir de ces équations, le modèle doit calculer la conductance de la membrane. Le modèle de Hudgin-Huxley a été inventé à une époque où le fonctionnement des canaux ionique était encore incertain. Mais il a cependant réussi à rendre compte de leurs propriétés d'une manière assez simple. Toute la magie du modèle est dans la relation entre conductance et probabilité d'ouverture/fermeture des pores. Les paramètres n , m et h permettent de calculer la conductance finale à partir de la conductance maximale. Si

tous les canaux sont ouverts, la conductance atteint une valeur maximale, notée avec une barre au-dessus de la lettre g . Le comportement de la conductance est déterminé par l'équation suivante :

$$g_K = \overline{g_K} n^4$$

$$g_{Na} = \overline{g_{Na}} m^3 h$$

Conclusion

Ce modèle est relativement compliqué et la grande quantité d'équations différentielles fait que ce modèle est souvent simulé sur ordinateur. Les résultats des simulations sont assez impressionnants : ce modèle permet de rendre compte d'une grande quantité de propriétés électriques des neurones. La forme du potentiel d'action obtenue avec le modèle est quasiment identique à celle observée sur des neurones biologiques. Même chose pour les durées du potentiel d'action ou de chaque phase (dépolariation, hyperpolarisation et repolarisation).

Les modèles en câble de l'axone

Les modèles précédents ne permettent pas de modéliser la propagation du potentiel d'action, mais regardent juste ce qui se passe à un endroit précis de la membrane à un instant t . Or, il faut prendre en compte le fait que la membrane neuronale entoure un neurone, que ce soit au niveau du soma, d'une dendrite ou d'un axone. Dans ce qui va suivre, nous allons étudier l'influx nerveux au niveau d'un axone. Étudier la propagation du potentiel d'action demande d'ajouter quelques détails aux modèles précédents. La théorie principale à faire cela est appelée la ***cable theory***, et nous allons l'étudier maintenant.

Hypothèses de base du modèle

On peut approximer l'axone par un vulgaire cylindre, ce qui est assez proche de la forme de ceux-ci. Ce cylindre a naturellement un rayon, une longueur et un volume. La membrane entoure ce cylindre sur la longueur et a une épaisseur négligeable : seule sa surface est importante dans ce qui va suivre. L'axone conduit naturellement le courant électrique, ce qui l'apparente à un câble conducteur. Le courant peut soit traverser le cylindre sur sa longueur, soit traverser la membrane (sa surface). Il existe donc un courant axonal qui traverse l'axone sur sa longueur, et un courant membranaire qui traverse la membrane. Les courants vu dans les modèles précédents sont des courants qui traversent la membrane et qui sont donc différents de ce courant de propagation axonal. Nous pouvons noter le courant axonal I_a et le courant membranaire I_m .

Sous la membrane, le cytosol peut propager les ions : après tout, c'est un milieu liquide conducteur ! On peut raisonnablement le modéliser par une résistance axonale, différente de la résistance de membrane. Les courants axonaux et membranaires vont traverser le cytosol et la membrane, qui sont deux milieux conducteurs (partiellement conducteur pour la membrane). Membrane et cytosol possèdent tous deux une résistance, que l'on va appeler résistance axonale et résistance membranaire, notés R_m et R_a . Mais la résistance de ces deux milieux dépendent de la surface de la membrane et du volume de l'axone. Plus un axone aura un volume important, plus sa résistance axonale sera importante : le courant devra traverser une plus grande quantité de matière, qui frottera sur le courant et le freinera. Pour la membrane, c'est la même chose avec la surface : plus sa surface sera grande, plus elle contiendra de canaux ionique et plus elle

fera passer le courant. Pour éviter ces écueil, il est intéressant de calculer la résistivité, à savoir la résistance par unité de volume de l'axone, et la résistance par unité de surface de la membrane. La résistivité de la membrane sera notée ρ_m , alors que celle de l'axone sera notée ρ_a .

Ensuite, on découpe l'axone en plusieurs "cellules" assez petites, placées en série les unes à côté des autres. La distance entre deux cellules est notée dx et elles ont un rayon r . La membrane de chacune est modélisée par les modèles vus plus haut (un simple modèle LIF suffira pour notre exemple) : elles ont une résistance et une capacité membranaire notées R_m et C_m . Chaque compartiment est donc relié au suivant par une petite résistance, qui modélise le cytosol, notée R_a . Le circuit équivalent qui correspond est illustré dans le schéma ci-dessous. Les résistances et capacités de la cellule se calculent en multipliant la résistivité axonale/membranaire par le volume et la surface de la cellule, ce qui donne :

$$R_m = \rho_m \times dx \times 2\pi r$$

$$R_a = \rho_a \times dx \times \pi r^2$$

L'axone, est assez fin dans le sens où il est beaucoup plus long que large. De plus, les variations de tension sont plus importantes sur la longueur de l'axone que sur sa largeur. En clair, le rayon du cylindre est négligeable et de fait son volume et sa surface le sont également. Ce faisant, les équations du modèle n'ont besoin que d'une seule dimension : la position sur l'axone, sur sa longueur. Dans ce qui va suivre, nous allons noter celle-ci x . A chaque cellule de dimension dx , on attribue une résistance membranaire par unité de longueur, une résistance axonale par unité de longueur et une capacité membranaire par unité de longueur. Elles sont notées r_m , r_a et c_m . La résistance totale de la cellule est donc le produit de cette résistance linéique par la longueur dx . Autrement dit :

$$R_m = r_m dx$$

$$R_a = r_a dx$$

$$C_m = c_m dx$$

En combinant les équations précédentes, on trouve que :

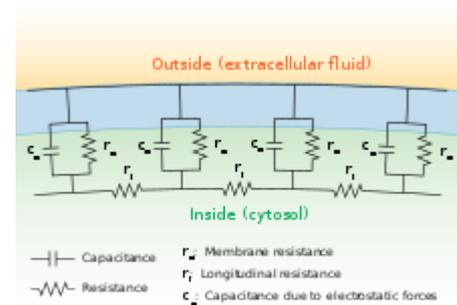
$$r_m = \rho_m \times 2\pi r$$

$$r_a = \rho_a \times \pi r^2$$

Nous allons donc pouvoir utiliser ces deux valeurs de résistances dans ce qui suit.

Le modèle général

À partir de ces hypothèses, on peut essayer de déterminer ce qui se passe quand il existe une différence de tension entre deux points de l'axone. Prenons deux endroits à la surface de l'axone, notés x et $x + \Delta x$, entre lesquels il y a une différence de potentiel. Par exemple, on peut supposer que le premier segment (qui



Cable theory

contient x) a émis un potentiel d'action et pas l'autre.

Application de la loi d'Ohm entre deux cellules

Vu qu'il y a une différence de potentiel entre ces deux points, un courant va s'établir (les lois de l'électricité sont formelles). Ce courant est un courant axonal qui parcourt l'axone, différent des courants membranaires vus auparavant, qui traversent la membrane axonale. Il est parallèle à la longueur de l'axone, là où le courant membranaire y est perpendiculaire. Nous noterons le courant axonal I_a , alors que le courant membranaire sera noté I_m . Le courant axonal passant d'une cellule à l'autre, il va traverser une résistance R_a .

$$U(x) - U(x + dx) = I_a \times R_a$$

On peut alors appliquer la formule $R_a = r_a dx$:

$$U(x) - U(x + dx) = I_a \times r_a \times dx$$

Divisons par dx :

$$\frac{U(x) - U(x + dx)}{dx} = I_a \times r_a$$

Passons à la limite $dx \rightarrow 0$:

$$\frac{dU}{dx} = r_a \times I_a$$

Relation entre courant axonal et courant membranaire

Le courant i est un courant parallèle à la longueur de l'axone. Il faut trouver une relation entre celui-ci et le courant membranaire pour compléter le modèle. Une bonne idée est de se dire que le courant axonal est un courant d'ions, qui ne peuvent provenir que de l'extérieur, donc du courant de membrane. Le courant axonal à un endroit est donc la somme de tous les courants membranaires des compartiments précédents. Cela permet de déterminer la différence de courant axonal entre deux cellules : c'est simplement le courant de membrane. On a donc :

$$\frac{dI_a}{dx} = I_m$$

Établissement de l'équation de propagation

Reprenons l'équation :

$$\frac{dU}{dx} = r_a \times I_a$$

Dérivons une nouvelle fois par dx :

$$\frac{d^2U}{dx^2} = r_a \times \frac{dI_a}{dx}$$

Divisons par r_a et appliquons la formule $\frac{dI_a}{dx} = I_m$.

$$\frac{1}{r_a} \frac{d^2U}{dx^2} = I_m$$

Multiplions par r_m :

$$\frac{r_m}{r_a} \frac{d^2U}{dx^2} = r_m I_m$$

Nous allons utiliser la notation $\lambda^2 = \frac{r_m}{r_a}$ pour simplifier l'équation. La valeur lambda a une interprétation précise, qui sera vue juste après.

$$\lambda^2 \frac{d^2U}{dx^2} = r_m I_m$$

Le modèle pour un état stationnaire et transitoire

Dans ce qui va suivre, nous étudierons des situations où une tension est appliquée à un endroit de l'axone et se propage sur l'axone. Nous étudierons ce qui se passe une fois que l'axone a atteint un équilibre, ce qui fait que la capacité peut être ignorée (la variation de tension dans le temps sera nulle).

État stationnaire sans potentiel de repos

Pour commencer, nous allons négliger le potentiel de repos, afin de simplifier les calculs. En négligeant la capacité et le potentiel de repos, on a simplement un courant provenant des canaux ioniques, courant qui est un courant ohmique égal. Dit autrement $I_m = \frac{U}{r_m}$. En injectant de l'équation précédente, on trouve l'équation suivante avec r_m la résistance membranaire et c_m la capacité membranaire équivalente :

$$\frac{r_m}{r_a} \frac{d^2U}{dx^2} = U$$

L'équation obtenue n'est autre qu'une équation d'onde qui décrit la propagation d'une variation de tension sur l'axone. Elles décrivent ce qui se passe quand on impose une tension U_0 à un endroit x de l'axone. Les solutions de cette équation différentielle sont des exponentielles décroissantes de la forme donnée ci-dessous. On voit que la tension décroît exponentiellement avec la distance parcourue. On voit aussi que la distance lambda joue un rôle dans l'atténuation de la tension avec la distance. Cette constante définit plus précisément la distance que parcourt la tension avant d'être atténuée de 37% de sa valeur initiale. Il s'agit

d'un équivalent spatial de la constante de temps τ_m !

$$U = U_0 \exp\left(-\frac{x}{\lambda}\right)$$

État stationnaire avec potentiel de repos

Pour prendre en compte le potentiel de repos, il suffit d'utiliser l'équation du modèle LIF qui donne le courant membranaire. Celui-ci est égal à $I_m = g_m(U_{repos} - U)$, ce qui donne en injectant

$$\frac{r_m}{r_a} \frac{d^2 U}{dx^2} = U - U_{repos}$$

La résolution de l'équation différentielle est alors similaire, se ce n'est que la valeur U change et se voit retranché le potentiel de repos.

$$U = (U_0 - U_{repos}) \exp\left(-\frac{x}{\lambda}\right)$$

L'influence du rayon de l'axone

Nous avons vu dans le chapitre sur les neurones que les axones les plus gros tendent à véhiculer les potentiels d'action plus vite que les autres. Il existe une relation assez stricte entre rayon d'un neurone et vitesse de propagation de l'influx nerveux. Les axones les plus gros tendent ainsi à propager des informations devant être traitées rapidement, comme des signaux douloureux vifs, des sensations de brûlure, ou autre. Par contre, les axones plus fins véhiculent des informations plus lentement, qui sont donc moins prioritaires. Reste à expliquer l'origine de cette influence de la taille de l'axone sur sa vitesse de propagation de l'influx nerveux. Cela vient du fait que les neurones plus gros propagent l'influx nerveux plus loin : ils ont une constante λ plus grande. Et qui dit propagation plus lointaine de l'influx nerveux à temps égal, dit moins de temps pour faire la même distance. Reste à comprendre pourquoi les neurones plus gros ont un λ plus important. Pour cela, nous pouvons repartir de la définition de la constante λ et les définitions des résistances axonales et membranaires.

$$\lambda^2 = \frac{r_m}{r_a} = r_m \frac{1}{r_a}$$

$$r_m = \frac{R}{2\pi r}$$

$$r_a = \frac{R_a}{\pi r^2}$$

On a donc :

$$\lambda^2 = \frac{R_m}{2\pi r} \frac{\pi r^2}{R_a}$$

$$\lambda^2 = \frac{R_m}{R_a} \frac{r}{2}$$

On voit bien que plus le rayon est grand, plus la constante lambda sera importante.

En savoir plus

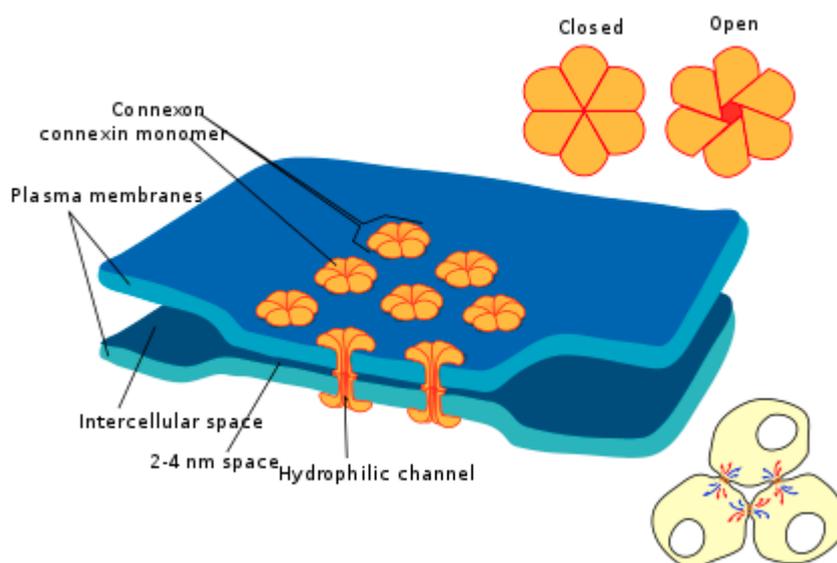
Pour ceux qui veulent en savoir plus, je conseille la lecture du livre suivant, disponible gratuitement sur internet, à l'adresse suivante :

- [Neuronal Dynamics \(anglais\) \(http://neurondynamics.epfl.ch/online/index.html\)](http://neurondynamics.epfl.ch/online/index.html).

Les synapses

Les neurones sont connectés via ce qu'on appelle des synapses. Ces synapses permettent de faire passer un potentiel d'action d'un neurone vers un autre. Le neurone qui émet le potentiel d'action est appelé le neurone présynaptique, alors que le neurone qui reçoit le potentiel d'action est le neurone postsynaptique. On pourrait alors croire que les synapses sont avant tout des points de contact qui permettent aux ions de passer d'un neurone à un autre. Mais dans les faits, seule une minorité de synapses fonctionnent ainsi, la majorité des synapses passant par un intermédiaire, composé de molécules chimiques. On fait ainsi une distinction entre synapses électriques, et synapses chimiques.

Synapses électriques



Jonction communicante.

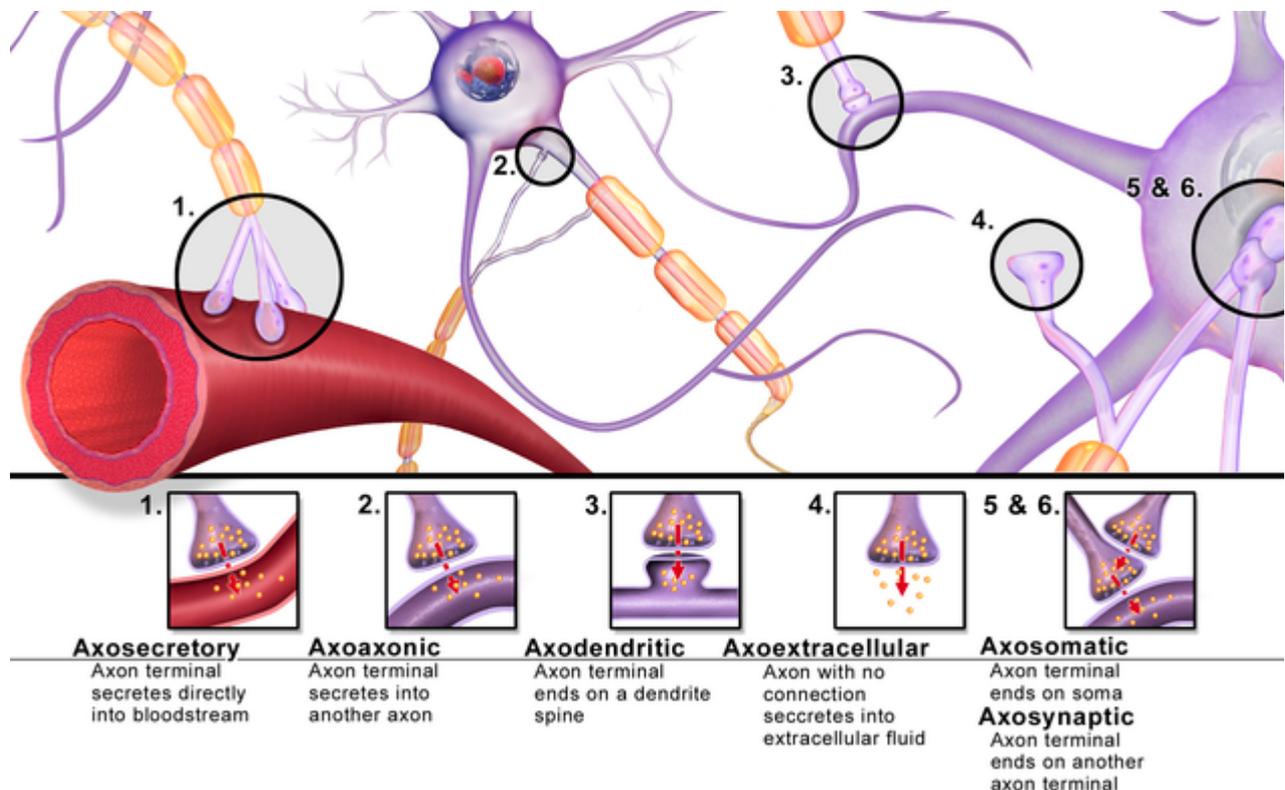
Les **synapses électriques** sont des points de contact entre deux neurones qui leur permettent d'échanger des ions. Le transfert d'un potentiel d'action d'un neurone à un autre s'effectue ainsi par conduction passive à travers le point de contact. Avec ces synapses, les canaux ioniques des deux neurones appariés : le pore d'un canal ionique est en continuité avec le pore d'un canal ionique sur l'autre neurone. Ainsi, les deux pores fusionnent et n'en forment plus qu'un. L'ensemble forme une jonction communicante. Ces jonctions peuvent s'ouvrir ou se fermer comme tout canaux ioniques.

Ces synapses ont un avantage : la transmission d'information est très rapide. Mais elles ont un désavantage : les potentiels d'action peuvent passer dans les deux sens (sauf à quelques exceptions près). Elles servent le plus souvent à synchroniser des assemblées de neurones connectés entre eux. Par exemple, des assemblées de neurones qui doivent générer un rythme sont souvent reliés entre eux par des synapses électriques. C'est le cas des neurones situés sous la nuque, qui prennent en charge le rythme respiratoire, ainsi que des neurones chargés des rythmes cérébraux (les fameuses ondes cérébrales observées sur un EEG).

Synapses chimiques

Les **synapses chimiques** déversent des substances chimiques dans leur environnement, ces molécules étant appelées des **neurotransmetteurs**. Ces neurotransmetteurs vont agir sur le neurone postsynaptique, pour créer des potentiels d'action. Dans certains cas, ces synapses agissent non pas sur un neurone, mais sur des cellules à proximité. Dans d'autres cas, ces synapses larguent leurs neurotransmetteurs dans le sang, histoire d'agir sur le cœur, les organes sexuels, etc. Il existe ainsi plusieurs types de synapses chimiques :

- des **synapses axodendritiques**, où un axone envoie des neurotransmetteurs à une dendrite ;
- des **synapses axoaxoniques**, qui relient deux axones ;
- des **synapses axosomatique**, qui relient un axone au corps cellulaire d'un autre neurone ;
- des **synapses axoextracellulaires**, où un axone émet des neurotransmetteurs dans le milieu extracellulaire ;
- des **synapses axosecrétoires**, où une synapse émet des substances chimiques dans le sang.



Types de synapses.

Synapses axoextracellulaires et axosecrétoires

Les synapses axosecrétoires permettent à un neurone d'émettre des neurotransmetteurs dans le sang afin d'influencer le fonctionnement d'un organe situé dans le corps : cette communication qui transmet des informations ou ordres via des substances chimiques transportées par le sang est appelée la communication hormonale, et les substances chimiques en question sont des hormones. De manière générale, ces hormones sont produites par des glandes. De nombreux neurotransmetteurs sont ainsi des

hormones, communication hormonale et synaptique étant assez similaires : la différence principale étant la portée, du fait que les hormones passent par le sang. Le cerveau contient quelques glandes, qui contiennent fatalement des synapses axosécrétoires. Comme exemple, on peut citer l'hypophyse, une glande située à la base du cerveau, qui gère la production de l'hormone de croissance (qui fait grandir), ou d'hormones qui contrôlent le développement sexuel.

Si les trois premiers types de synapses servent à l'échange d'information entre neurones, le quatrième sert surtout aux cellules gliales, afin de réguler l'excitation des neurones alentours. Cela peut permettre de stabiliser un ensemble de neurones, histoire de diminuer ou d'augmenter de manière globale un ensemble de neurones. La communication est donc relativement globale, la cellule gliale ou le neurone envoyant des neurotransmetteurs à un grand nombre de neurones proches du lieu d'émission.

Synapses neuronales

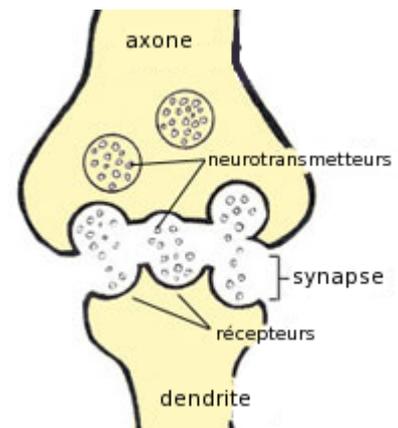
Ce sont surtout les synapses entre neurones qui vont nous intéresser dans la suite du cours. Avec ces synapses, les neurones ne sont pas reliés directement, mais sont séparés par un espace vide : la **fente synaptique**. Lorsqu'un potentiel d'action arrive au bout de l'axone présynaptique, celui-ci entraîne la libération de neurotransmetteurs, qui vont se propager jusqu'au neurone postsynaptique à travers la fente. Une fois arrivés à destination, ces neurotransmetteurs vont interagir avec des molécules à la surface du neurone postsynaptique, et se lier à elles : ces molécules sont appelées des **récepteurs synaptiques**. Ces récepteurs synaptiques entraînent l'ouverture de canaux ioniques, ouverture qui fait varier la tension de la membrane du neurone postsynaptique : un potentiel d'action peut être déclenché sous certaines conditions.

Libération des neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont libérés quand un potentiel d'action atteint le bout de l'axone, le fameux bouton synaptique. Ceux-ci étaient préalablement stockés dans le neurone, dans des espèces de sac à neurotransmetteurs : les **vésicules synaptiques**. Il faut noter que toutes les vésicules contiennent le même nombre de molécules de neurotransmetteur. Ainsi, la quantité de neurotransmetteurs libérée dans la fente synaptique dépend uniquement du nombre de vésicules qui fusionneront avec la membrane cellulaire. Il arrive qu'un neurone soit tellement stimulé qu'il se vide de toutes ses vésicules synaptiques : n'ayant plus de vésicules, il ne peut plus émettre de neurotransmetteurs, causant une fatigue synaptique.

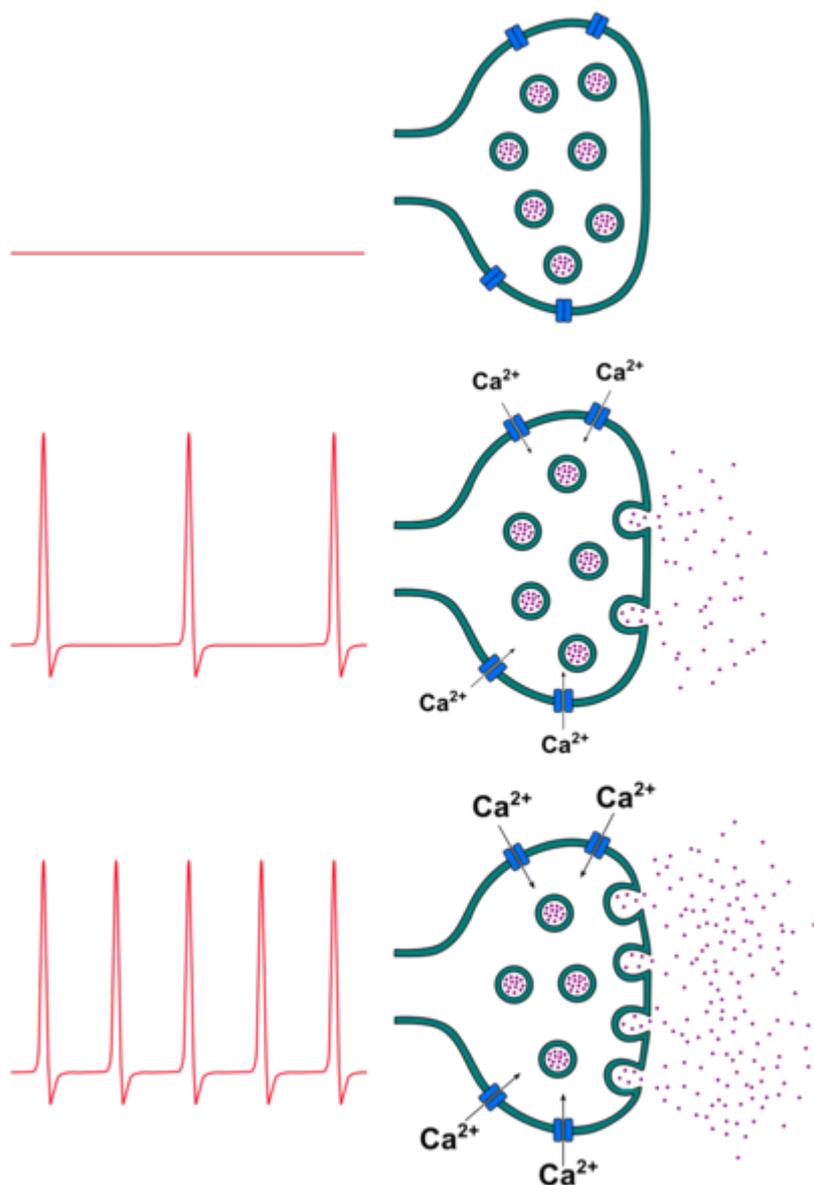


Types de sécrétion : neurotransmission et communication neuroendocrine.



Synapse chimique.

Quand un potentiel d'action arrive au bout d'un axone, les vésicules fusionnent avec la membrane de la cellule, déversant leur contenu à l'extérieur du neurone, dans la fente synaptique. Le mécanisme de cette fusion est relativement simple : le potentiel d'action entraîne l'ouverture de canaux ioniques calciques, le calcium introduit ainsi dans l'axone, entraînant une cascade de réactions chimiques qui fait fusionner les vésicules avec la membrane de l'axone. A ce propos, on a observé que si on privait le milieu extracellulaire de calcium, les neurones ne pouvaient pas faire fusionner leurs vésicules. Évidemment, le calcium qui est rentré dans la cellule est éliminé via des pompes calciques. Cela évite au neurone d'émettre des vésicules en continu après une première entrée de calcium.



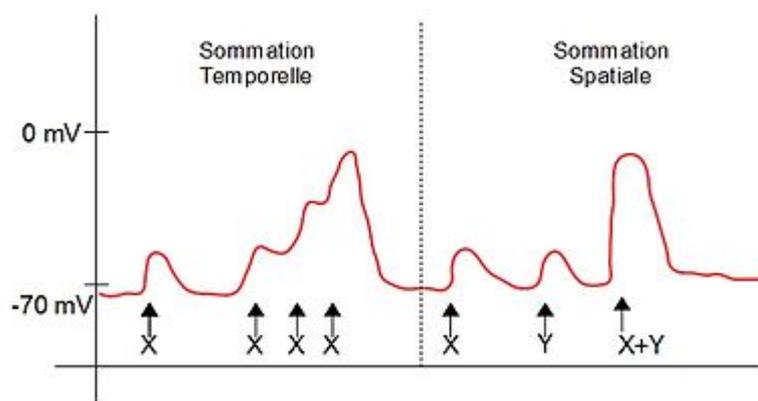
Libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Génération post-synaptique du potentiel d'action

Une fois qu'ils ont traversé la fente synaptique, les neurotransmetteurs se connectent à une molécule spécialisée : un **récepteur synaptique**. D'ordinaire, la liaison entre un récepteur et un

neurotransmetteur a tendance à faire monter la tension de membrane : cette augmentation est alors appelée un **potentiel postsynaptique excitateur**, ou PPE. Il arrive cependant que cette liaison aie l'effet inverse : elle diminue la tension de membrane. C'est alors un **potentiel postsynaptique inhibiteur**, ou PPI. Ces potentiels inhibiteurs tendent à empêcher un neurone d'émettre un potentiel d'action.

Un neurone présynaptique peut avoir un effet qui est soit excitateur, soit inhibiteur sur le neurone postsynaptique : on parle respectivement de neurones excitateurs et inhibiteur. A tout moment, le neurone fait en quelque sorte la somme des PPE et PPI qui lui parviennent sur sa dendrite. Si celle-ci dépasse un seuil bien précis, il émet un potentiel d'action. Cela arrive si suffisamment de neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique : les effets des PPE et PPI induits par chaque neurotransmetteur s'additionnent, pouvant faire dépasser le seuil. C'est ce qu'on appelle la **sommation spatiale** des signaux nerveux. En plus de cette sommation spatiale, on trouve aussi une **sommation temporelle** : une succession très rapide de PPE ou PPI peuvent cumuler leurs effets s'ils sont très rapprochés dans le temps.



Sommation Potentiel gradués

Dégradation et recyclage de neurotransmetteurs

Si les neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique, ceux-ci ne doivent pas y rester indéfiniment : si c'était le cas, une simple libération de neurotransmetteur aurait des effets durables et pourrait déclencher des PPE ou PPI durant plusieurs minutes. Il existe donc des mécanismes qui éliminent les neurotransmetteurs récemment émis de la fente synaptique. Le premier mécanisme consiste à dégrader les neurotransmetteurs à l'aide de substances chimiques qui dégradent les neurotransmetteurs en molécules plus simples. Une autre solution est de recycler les neurotransmetteurs, les capturer pour les faire rentrer dans la cellule et les remettre en réserve dans les vésicules synaptiques. Ce système de **recapture** est pris en charge par les neurones présynaptiques, mais aussi par les cellules gliales.

Generic Neurotransmitter System

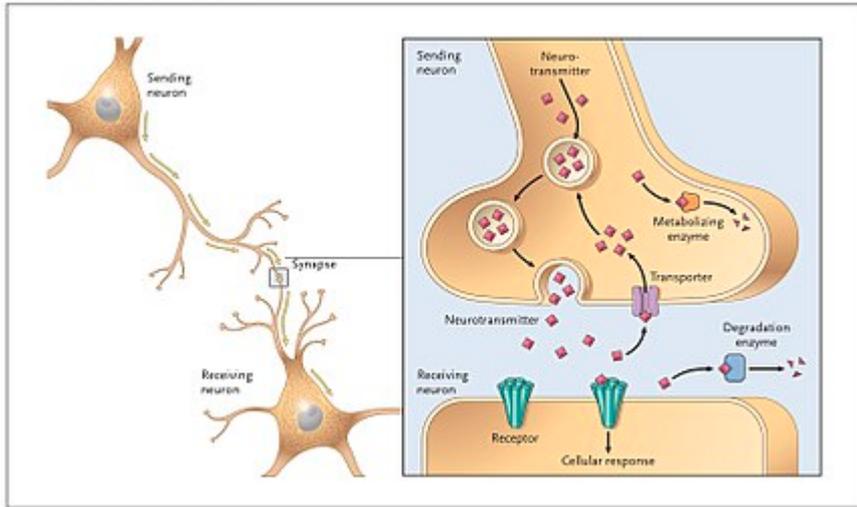


Schéma détaillé d'une synapse.

Les neurotransmetteurs

Dans ce qui va suivre, nous allons passer en revue quelques neurotransmetteurs classiques, très fréquents dans le système nerveux. Les neurotransmetteurs peuvent se classer en quelques catégories bien précises. La classification la plus simple distingue les neurotransmetteurs classiques des neurotransmetteurs non-classiques. Les premiers sont des neurotransmetteurs de faible masse et qui ont peu d'atomes, d'où leur seconde appellation de neurotransmetteurs à faible poids moléculaire. Ils ont la particularité d'être recapturés par les neurones émetteurs, via le système de recapture mentionné dans le chapitre sur les synapses. Les neurotransmetteurs non-classiques sont des neurotransmetteurs beaucoup plus lourds, qui contiennent beaucoup d'atomes. Contrairement aux neurotransmetteurs classiques, ils n'ont pas de système de recapture dédié. Ces neurotransmetteurs non-classiques se classent eux-même en deux catégories : les neurotransmetteurs composés de protéines et les autres, appelés neurotransmetteurs atypiques. Pour résumer, il existe trois classes de neurotransmetteurs : les **neuropeptides**, les **neurotransmetteurs à faible poids moléculaire** et les **neurotransmetteurs atypiques**.

Neurotransmetteurs à faible poids moléculaire

Les **neurotransmetteurs à faible poids moléculaire** ont pour point commun de n'avoir que peu d'atomes (et ils ont donc une faible masse par molécule). Ceux-ci sont les plus communs, et sont parmi les plus fréquents dans le système nerveux. Il faut dire que leur faible poids est un avantage : cela leur permet de traverser plus rapidement la fente synaptique, sans compter qu'ils sont faciles à produire par la cellule. Ceux-ci sont fabriqués dans le bout de l'axone, à partir de molécules primitives provenant du corps cellulaire du neurone.

Chimiquement, ces neurotransmetteurs ne sont pas des protéines mais font partie d'une des trois classes suivantes : soit ce sont des acides aminés, soit ce sont ces monoamines, soit ce sont des amines en traces. Pour rappel, les **acides aminés** sont les briques de base qui permettent de fabriquer des protéines. Fabriquer une protéine demande juste d'en enchaîner plusieurs les unes à la suite des autres, via une liaison chimique particulière appelée liaison peptidique. Certains acides aminés servent directement de neurotransmetteurs. C'est le cas du GABA, du glutamate, de la glycine, de la taurine, et de bien d'autres encore. D'autres neurotransmetteurs à faible poids moléculaire sont fabriqués en modifiant chimiquement une acide aminé, ce qui leur vaut le nom de **monoamines**. Les meilleurs exemples sont de loin la sérotonine et la dopamine, deux substances très connues, mais il faut aussi citer l'histamine, la noradrénaline et l'adrénaline. Enfin, les autres neurotransmetteurs à faible poids moléculaire sont regroupés sous l'appellation **trace amine**. Ceux-ci sont de loin plus nombreux que les autres, mais leur fonction est bien plus anecdotique. Pour vous donner un ordre de grandeur, plus de 90% des neurones du cerveau sont sensibles aux acides aminés, le reste étant sensible aux monoamines, la sensibilité aux traces amines étant anecdotique.

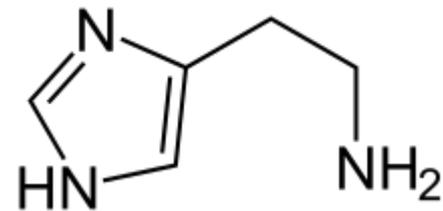
Monoamines

Les monoamines sont des neurotransmetteurs qui dérivent d'un acide aminé. Elles sont au nombre de cinq : l'histamine, la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline. Elles interviennent dans un grand nombre de fonctions cérébrales, la majorité d'entre elles étant impliqué dans de nombreuses

maladies psychiatriques. Chose plus étonnante, elles interviennent aussi dans le corps en tant qu'hormones ! Par exemple, l'adrénaline est libérée par les glandes surrénales en cas de stress, afin d'augmenter le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire. De même, la dopamine a un effet sur les reins.

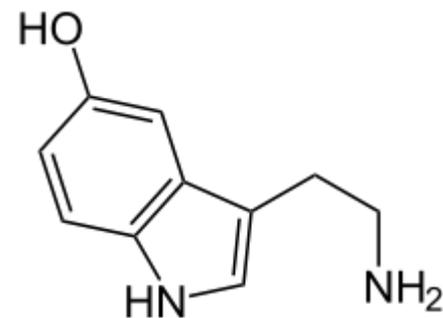
Les molécules

L'**histamine** est un neurotransmetteur excitateur, produit lors de l'éveil et dispersé dans tout le cerveau. Elle est impliquée dans l'état d'éveil et de vigilance, les médicaments anti-histaminiques entraînant d'ailleurs une somnolence. Elle joue aussi un rôle sur les réflexes de vomissement, ce qui fait que certains anti-nauséeux ciblent les neurones sensibles à l'histamine (le Nausicalm en est un bon exemple). En dehors du système nerveux, elle est à l'origine des démangeaisons, sans compter qu'elle joue un rôle dans la défense contre les microbes et la sécrétion des sucs digestifs.



Histamine

La **sérotonine** est un neurotransmetteur impliqué dans le sommeil, la vigilance, la régulation de l'humeur et l'agressivité. Un manque de sérotonine dans le cerveau se traduit par de l'impulsivité, potentiellement exprimée par de l'agressivité. Diverses études ont notamment lié un faible niveau de sérotonine et traits psychopathiques ou trouble de la personnalité antisociale. Ce neurotransmetteur est aussi lié à certaines formes de dépression. La majorité des antidépresseurs ont un effet sur la sérotonine (mais pas tous), dans le sens où ils saturent les synapses de sérotonine. Leur délai d'action de plusieurs semaines semble cependant indiquer que la dépression n'est pas causée par un manque de sérotonine cérébrale, de même que leur manque d'efficacité chez plus de 30% des patients. Il faut noter que les médicaments sérotoninergiques (qui favorisent la production de sérotonine) ont un spectre d'action assez large en psychiatrie : ils soignent la dépression, l'anxiété, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les problèmes d'impulsivité ou les troubles alimentaires (anorexie et boulimie). Les doses ne sont cependant pas les mêmes selon l'indication : soigner un TOC demande parfois des doses plus élevées que pour soigner la dépression ou l'anxiété.

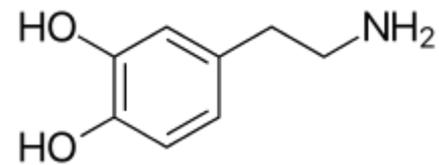


Sérotonine (5-HT).

Un excès de sérotonine se traduit par l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, aux symptômes divers et peu précis. Ce syndrome n'apparaît que lors de la prise d'antidépresseurs, et quasi-exclusivement dans le cas d'une interaction médicamenteuse. Il se manifeste par des symptômes autant psychiatriques que neurologiques et végétatifs. Les cas peu dangereux se manifestent par de la nausée, des diarrhées, des insomnies, de la nervosité, un comportement légèrement agressif et quelques autres symptômes peu graves. Dans les cas sévères, il peut se manifester par un coma, une confusion ou des délires hallucinatoires, ou de l'épilepsie. Les cas les plus graves se couplent de fièvre, ainsi que de troubles respiratoires et cardiaques. De manière générale, le patient manifeste plusieurs symptômes parmi les suivants, suite à une prise de sérotoninergiques :

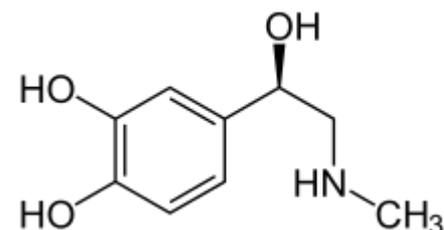
- des symptômes psychiatriques : agitation, hypomanie, hallucinations et/ou délires, confusion, insomnie ;
- des symptômes neurologiques : tremblements, rigidité musculaire, épilepsie, réflexes plus intenses que d'habitude (hyper-réflexie), défaut de coordination des mouvements (ataxie), akathisie, dilatation des pupilles (mydriase) ;
- des symptômes végétatifs : tachycardie, accélération de la respiration (tachypnée), baisse ou élévation de la pression artérielle, sueurs, fièvre, nausée, diarrhée.

La **dopamine** a un rôle dans la motivation et le plaisir. Les comportements addictifs activent les synapses dopaminergiques, tandis que les drogues sont souvent des molécules qui activent les récepteurs dopaminergiques, les amphétamines et la cocaïne en étant des exemples assez classiques. Il est possible qu'une surproduction de dopamine soit la cause des délires et des hallucinations, communs dans certaines affections psychiatriques. D'ailleurs, les médicaments antipsychotiques, utilisés pour diminuer les délires et hallucinations, diminuent l'activité des synapses dopaminergiques. Enfin, la dopamine agit sur un bulbe cérébral impliqué dans le vomissement : certains médicaments antivomitifs agissent sur ce bulbe, en plus d'augmenter la motricité du tube digestif. La dopamine est aussi utilisée dans une aire cérébrale appelée la substance noire (son nom vient du fait que ses neurones contiennent de la mélanine, la substance qui colore la peau en noir). La maladie de Parkinson est causée par la mort des neurones de cette aire, causant des mouvements rigides et grossiers, des tremblements, et d'autres troubles moteurs. Cette maladie est soignée par des médicaments qui augmentent la quantité de dopamine dans le cerveau. Le plus connu est tout simplement la lévodopa, le précurseur de la dopamine. Ce précurseur peut traverser la barrière hémato-encéphalique, contrairement aux catécholamines elles-mêmes, d'où son utilisation en lieu et place de la dopamine elle-même.



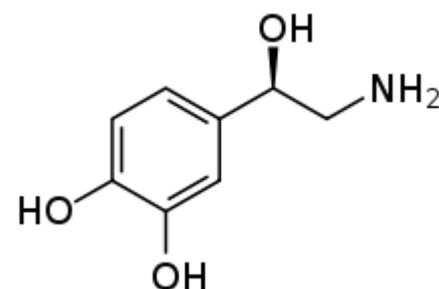
Dopamine.

L'**adrénaline** et la **noradrénaline** sont deux neurotransmetteurs similaires, qui dérivent tous de la dopamine. La noradrénaline a des effets différents de ceux de la dopamine : il faut dire qu'elle agit sur des neurones différents (la localisation des récepteurs noradrénergique est différente de celle des neurones dopaminergiques). Par contre, ses effets sont les mêmes que ceux de l'adrénaline, les récepteurs étant les mêmes. Elle améliore l'attention et la concentration, comme la dopamine. Elle a tendance à améliorer la fatigue et à donner de l'énergie. Enfin, elle augmente l'anxiété.



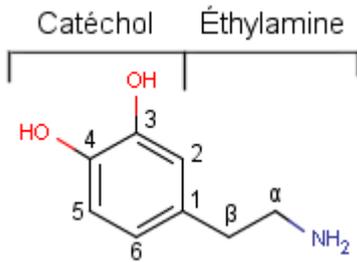
Adrénaline.

Dopamine, adrénaline et noradrénaline appartiennent à une même classe de molécule, les **catécholamines**. Cela se voit bien si on regarde leur structure chimique : on voit qu'elles partagent un même cercle de molécules sur lequel viennent se greffer deux molécules OH. Le cercle central de molécule central est un hydrocarbure nommé Benzène, formée d'atomes de carbones reliés entre eux par des liaisons chimiques simples ou doubles. Les deux groupes OH sont appelés des groupes alcool. L'ensemble formé par le Benzène et les deux groupes alcool forme ce qu'on



Noradrénaline.

appelle une "molécule" de pyrocathécol. Celle-ci se greffe à une portion éthylamine pour donner les catécholamines, cette dernière variant selon que la molécule soit de la dopamine, de l'adrénaline ou de la noradrénaline.

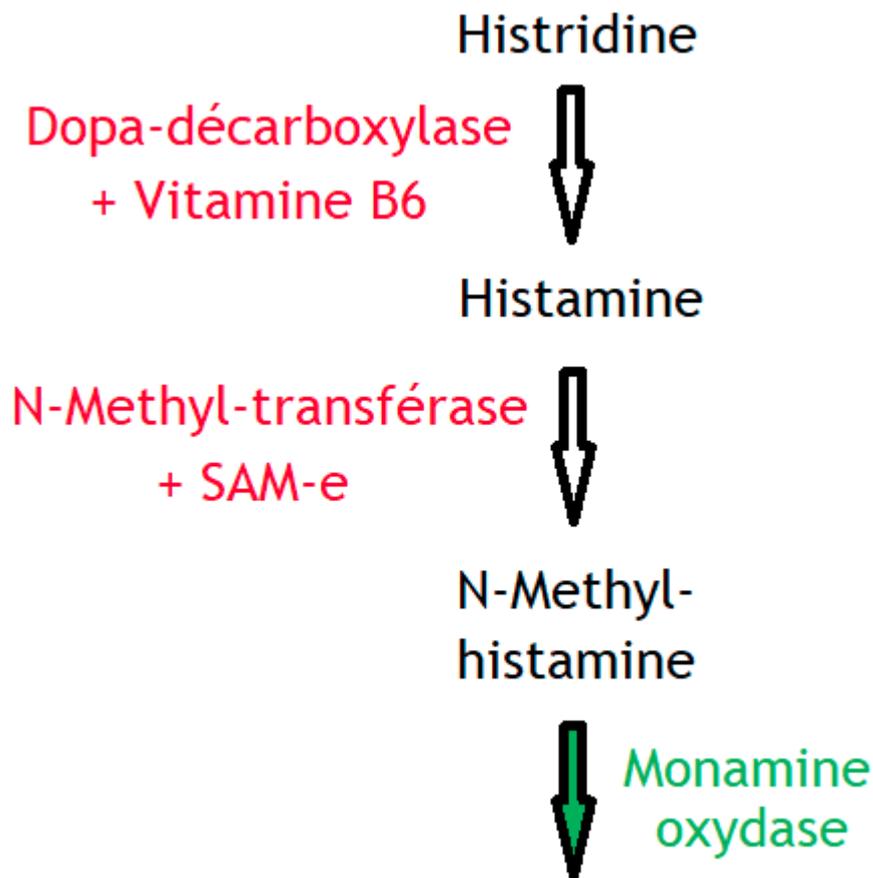


Structure chimique des catécholamines.

La synthèse des monoamines

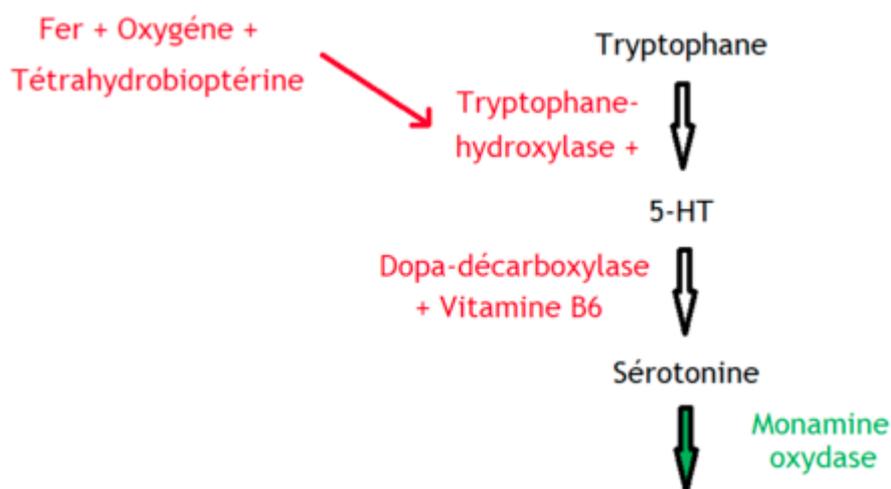
La fabrication des monoamines fait intervenir des enzymes, certaines étant partagées pour toutes les monoamines. C'est notamment le cas pour la dopa-décarboxylase, la vitamine B6 ainsi que la tétrahydrobioptérine. Les monoamines sont toutes dégradées par différentes molécules, les plus connues étant la **COMT** et les **monoamines oxydases**. Certaines maladies génétiques qui entraînent un mauvais fonctionnement des monoamines oxydases ont des effets sur l'agressivité et l'humeur. On peut notamment citer la maladie de Brunner, caractérisée par des déficiences intellectuelles, des variations d'humeur, de l'agressivité/impulsivité, des comportements violents, etc. De même, certaines variantes non-pathologiques de ces gènes, très répandues dans la population, sont liés à des comportements agressifs. Les porteurs de ces gènes ont tendance à être plus agressifs et sont plus souvent responsables de crimes violents que la normale.

L'histamine est fabriquée à partir d'histridine avant d'être dégradée en N-Methyl-Histamine. La transformation de l'histridine en histamine est catalysée par la Dopa-décarboxylase, aidée par la vitamine B6. La dégradation de l'histamine est dégradée en N-methyl-histamine par l'enzyme N-méthyl transférase, aidée d'un peu de SAM-e. Enfin, les monoamines oxydases dégradent celle-ci.



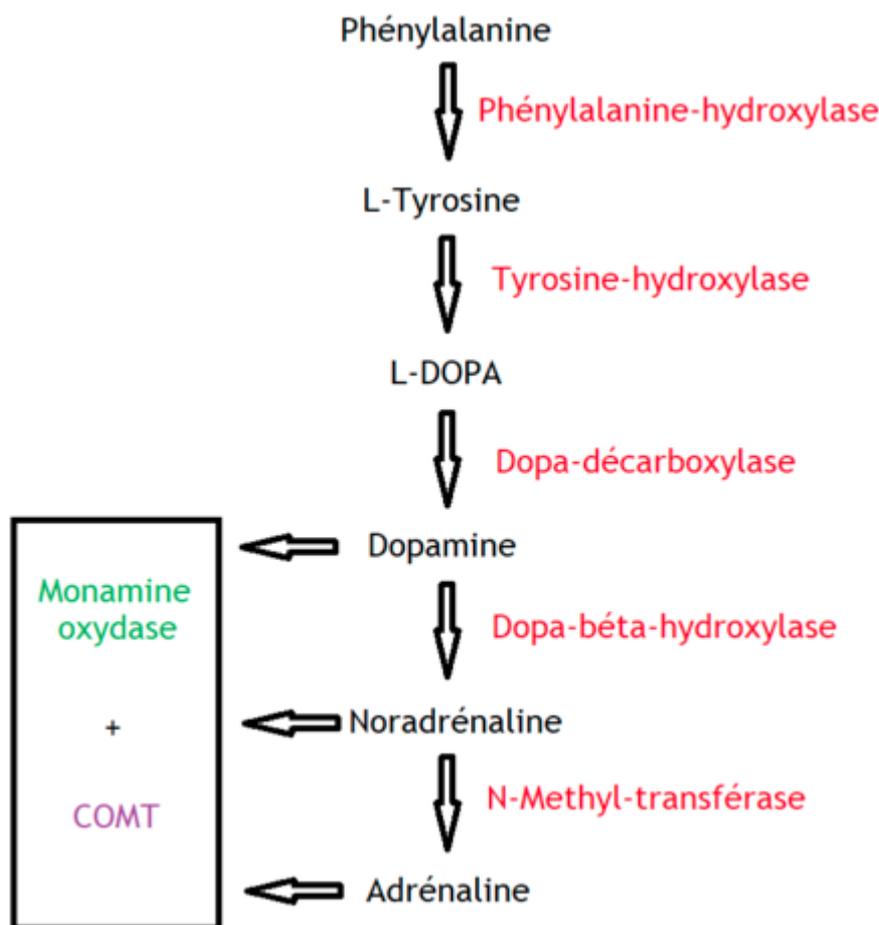
Synthèse de l'histamine

La sérotonine est synthétisée à partir d'un acide aminée : le tryptophane. Ce tryptophane est alors transformé en 5-HTP, qui est lui-même transformé en sérotonine. Une fois sécrétée, la sérotonine peut se lier à des récepteurs sérotoninergiques sur le neurone post-synaptique. Elle peut aussi être dégradée par les mono-amines oxydases ou transformée en d'autres neurotransmetteurs. Elle est aussi transformée en mélatonine, l'hormone qui régit le rythme veille-sommeil, d'où son effet facilitateur sur le sommeil. La sérotonine peut aussi être recapturée par des récepteurs pré-synaptiques SERT, afin d'être remise en réserve. De nombreux anti-dépresseurs, les fameux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, diminuent la recapture de la sérotonine afin de saturer les synapses de sérotonine.



Synthèse de la sérotonine

Les catécholamines sont créées à partir de deux molécules : la **phénylalanine** et la **tyrosine**. La tyrosine et a phénylalanine sont présentes toutes deux dans l'alimentation. En cas de manque de tyrosine, la phénylalanine peut se transformer en tyrosine. La tyrosine est ensuite dégradée en **lévodopa**, aussi appelée L-DOPA. La lévodopa va ensuite être transformée en dopamine, elle-même en dopamine, elle-même dégradée en noradrénaline, elle-même dégradée en adrénaline. Enfin, dopamine, noradrénaline et adrénaline sont dégradées par deux enzymes : la **COMT** et la **monoamine oxydase**.



Synthèse des catécholamines

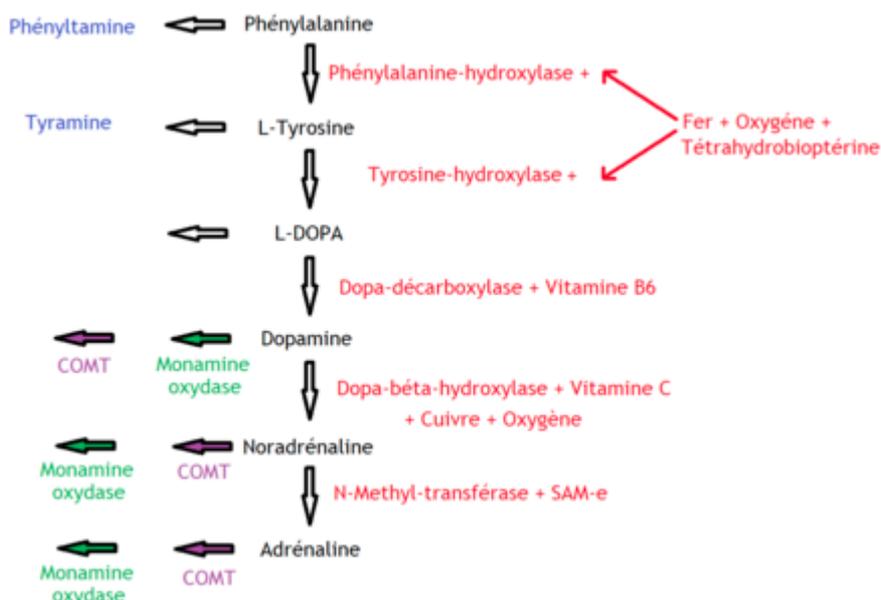
Détaillons cependant un petit peu les diverses réactions chimiques présentées dans le schéma précédent. On voit que la première réaction est la dégradation de la phénylalanine par la phénylalanine-hydroxylase. Cette réaction demande la présence d'oxygène, de fer et de tétrahydrobioptérine. La phénylalanine-hydroxylase est surtout présente dans le foie, beaucoup moins dans les autres tissus. Une maladie génétique, nommée phénylcétonurie, entraîne un manque de cette enzyme dans le foie, ce qui cause un déficit chronique en tyrosine et en catécholamines. Le symptôme principal de cette maladie est une déficience intellectuelle d'apparition progressive, souvent couplée à des troubles psychiatriques, et des crises épileptiques. Il faut noter que certains cas de phénylcétonurie proviennent non pas d'une non-synthèse de la phénylalanine hydroxylase, mais d'un défaut de production de la tétrahydrobioptérine, un cofacteur important de la réaction chimique.

Par la suite, la tyrosine produite par la réaction précédente ou présente dans l'alimentation entre dans le cerveau. Elle est dégradée par la Tyrosine hydroxylase en levodopa. Cette réaction demande la présence d'oxygène, de fer et de tétrahydrobioptérine, comme la réaction précédente. Généralement, les quantités de tyrosine cérébrale sont suffisantes pour saturer la Tyrosine hydroxylase. La production de levodopa ne dépend donc pas des quantités disponibles de tyrosine, mais uniquement de la réactivité et de la quantité de Tyrosine hydroxylase. En clair, on ne peut pas augmenter la production de catécholamines en se compléant en tyrosine, contrairement à ce que certains fabricants de compléments alimentaires prétendent.

La L-DOPA est transformée en dopamine par la dopamine décarboxylase, une enzyme dérivée de la vitamine B6. Il faut signaler que la levodopa est utilisée comme médicaments dans des maladies caractérisées par un manque de dopamine cérébrale et notamment dans la maladie de Parkinson. Cependant, ce précurseur est majoritairement rapidement dégradé avant même d'atteindre le cerveau, par la dopa-décarboxylase. Pour éviter cela, ce médicament est consommé avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase. A ce propos, il est déconseillé de prendre en même temps des médicaments à base de levodopa et de la vitamine B6 en même temps : la vitamine B6 risque d'accélérer la dégradation de la L-DOPA avant son arrivée au cerveau, réduisant fortement l'efficacité du traitement. Dans les neurones dopaminergiques, le métabolisme de la dopamine cesse à cette étape. La dopamine produite est alors utilisée comme neurotransmetteur, avant d'être recapturée ou dégradée par la COMT ou la MAO. Mais dans les neurones noradrénergiques ou adrénérgiques, d'autres étapes de dégradation ont lieu :

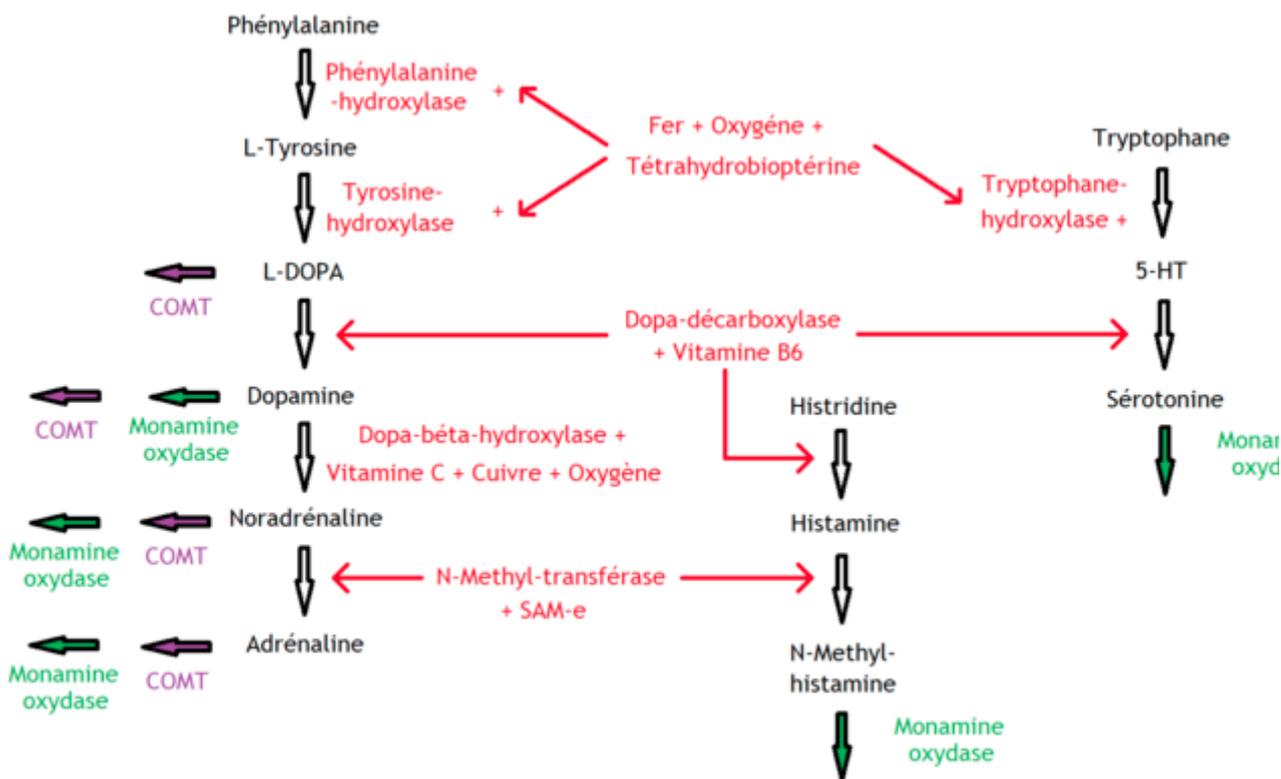
- La dopamine est elle-même transformée en noradrénaline, par la **dopamine hydroxylase**. Pour fonctionner, celle-ci a besoin d'oxygène, de cuivre, et de vitamine C. Cela expliquerait l'effet stimulant de la prise de vitamine C, sous réserve que les quantités de cuivre sanguins soient suffisantes.
- La transformation de la noradrénaline en adrénaline demande une enzyme : la Noradrénaline N-méthyl transférase. Cette réaction demande une certaine quantité de SAM-e, un composé chimique utilisé en médecine naturelle pour d'éventuels effets (encore non-prouvés, mais suspectés) sur la dépression.

La dégradation des catécholamines est réalisée à la fois par la monoamine oxydase et par la COMT. Cependant, ces enzymes peuvent agir dans le désordre : soit la MAO agit en premier suivie par la COMT, soit les réactions ont lieu dans l'ordre inverse. Pour le cas de la dopamine, le résultat de la dégradation est une molécule appelée acide homovanilique. Le cas de la noradrénaline est encore plus compliqué, celle-ci étant elle aussi dégradée par la Monoamine oxydase et par la COMT, ces deux dégradations sont suivies de quelques réactions diverses.



Synthèse des catécholamines, version détaillée

Pour résumer, on voit que certaines enzymes sont partagées entre les voies de dégradation et de synthèse. Voici la version la plus complète des voies de synthèse et de leurs interdépendances.



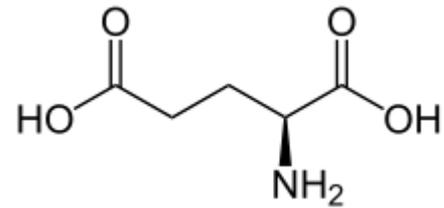
Synthèse des catécholamines, version détaillée

Acides aminés

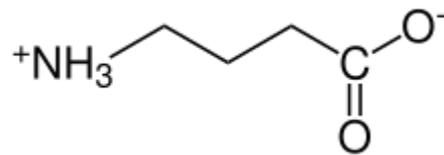
Certains neurotransmetteurs à faible poids moléculaire sont des **acides aminés**. On pourrait notamment citer le glutamate, la glycine, le GABA, l'aspartate, l'agmatine ou la sérine.

Les molécules

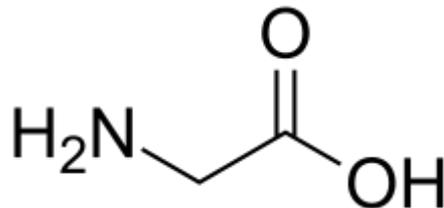
Le **glutamate**, aussi appelé acide glutamique, est un neurotransmetteur excitateur présent dans plus de la moitié des synapses du cerveau. L'excitation excessive des neurones par le glutamate peut littéralement les exciter à mort. Par exemple, quand le cerveau est lésé, les neurones libèrent de grandes quantités de glutamate qui détruisent de nombreux neurones. Ainsi, une partie des dégâts causés par un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien est causé par cette surproduction de glutamate. Vu qu'il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, le glutamate est fabriqué dans les neurones à partir de ses précurseurs, à savoir la glutamine et d'alpha-cétoglutarate.



Molécule de glutamate.



Molécule de GABA.



Glycine.

Le **GABA** est un neurotransmetteur dont le nom technique est l'acide gamma-aminobutyrique. Ce neurotransmetteur est un neurotransmetteur inhibiteur, qui diminue l'activité électrique des neurones. Ce neurotransmetteur entraîne une baisse l'état de vigilance et une réduction de l'anxiété. Cela explique que les nombreux médicaments qui augmentent les quantités cérébrales de GABA soient des anxiolytiques, antiépileptiques, anesthésiants, et somnifères. Le GABA est aussi impliqué dans la transmission nerveuse destinée aux muscles, le GABA ayant un effet décontractant sur ceux-ci. Divers décontractants musculaires sont ainsi des GABAergiques notoires. Pour en citer quelques exemples, on pourrait le baclofène, un médicament utilisé pour soigner les contractures musculaires et les spasmes. Enfin, le GABA a un effet anesthésiant, de par son effet inhibiteur sur le cerveau. Quelques médicaments utilisés dans les douleurs chroniques neuropathiques sont des agonistes du GABA : on pourrait citer la gabapentine, par exemple.

La **glycine** est un neurotransmetteur et une acide aminée, comme le GABA et le glutamate. Cependant, la glycine n'agit principalement que dans la moelle épinière, là où le GABA agit majoritairement sur le cerveau. Son action sur la moelle épinière est inhibitrice, tandis que son activité au niveau du cerveau est excitatrice. Pour être plus précis, la glycine agit sur des récepteurs différents dans le cerveau et la moelle épinière. Dans le cerveau, la glycine agit avec le glutamate sur certains récepteurs, appelés récepteurs NMDA, cette action étant excitatrice. Dans la moelle épinière, la glycine agit sur des récepteurs différents qui ont un effet inhibiteur.

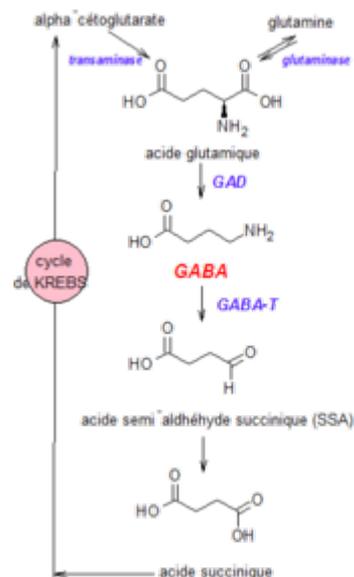
La synthèse des acides aminés neurotransmetteurs

Tous les neurotransmetteurs aminés ne sont pas synthétisés de la même manière. Dans les grandes lignes, on peut séparer la synthèse du glutamate/GABA des autres voies de synthèse. Le glutamate est synthétisé à partir de glutamine, une substance apportée par l'alimentation. La glutamine est modifiée par quelques enzymes avant d'être couplée à de l'alpha-cétoglutarate. Le résultat est une molécule de glutamate. Le glutamate est ensuite dégradé en GABA par une enzyme, nommée glutamate décarboxylase. Le GABA

est ensuite dégradé par plusieurs enzymes (après utilisation), afin redonner de l'alpha-cétoglutarate, un des précurseur du glutamate.

Pour fonctionner, l'enzyme qui dégrade le glutamate en GABA a besoin d'utiliser le pyridoxal, un dérivé de la vitamine B6. Le manque de vitamine B6 peut ainsi entrainer une baisse de la production cérébrale de GABA, qui se traduit par une hausse de l'activité électrique des neurones. Il est facile de deviner que les premières conséquences cérébrales d'une déficience en vitamine B6 sont une hausse de l'anxiété, des troubles du sommeil et parfois des crises épileptiques.

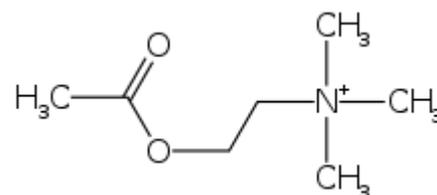
Chez certaines personnes, la production de glutamate décarboxylase est déficiente. Par exemple, on suppose que c'est le cas chez les patients atteints du syndrome de l'homme raide, une maladie caractérisée par une rigidité musculaire et une déformation de la posture, parfois accompagnés de spasmes musculaires. Chez ces patients, le sang contient des anticorps dirigés contre la glutamate décarboxylase, ce qui fait que cette enzyme ne peut pas fonctionner comme elle le devrait. Mais le grand nombre de patients avec des anticorps de ce type qui ne déclenche pas la maladie montre que cela ne suffit pas expliquer la maladie.



Métabolisme du GABA et du glutamate.

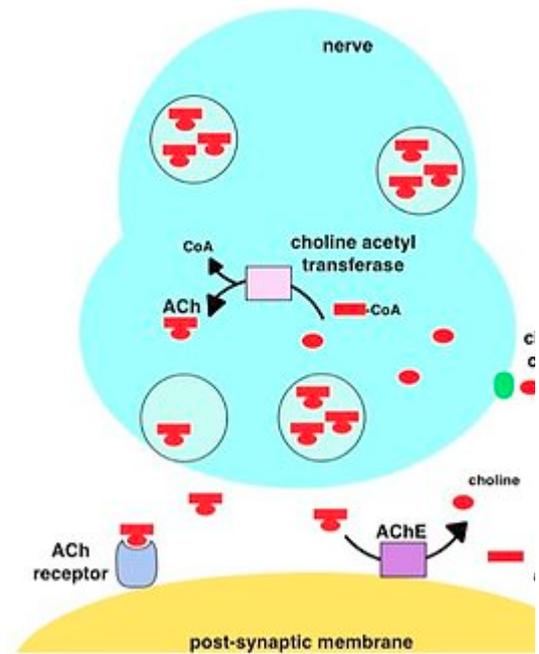
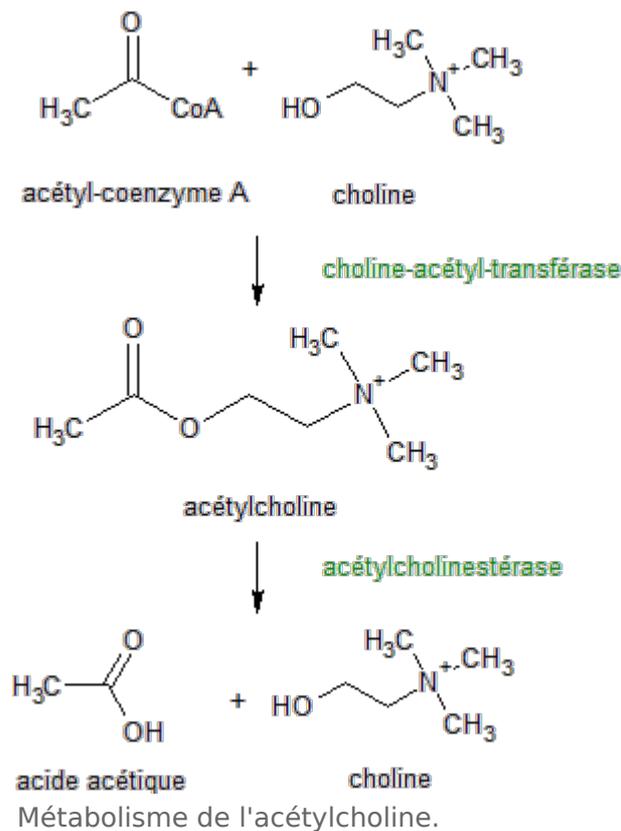
Acétylcholine

L'**acétylcholine** est produite dans des noyaux cholinergiques, situées pas très loin de la moelle épinière, qui dispersent l'acétylcholine dans tout le cerveau. Elle a un effet excitant sur le cerveau, elle stimule l'état d'éveil. Ce neurotransmetteur n'est d'ailleurs produit par le cerveau qu'à l'état d'éveil, et pas lors du sommeil. Elle est aussi impliquée dans l'apprentissage et la mémorisation : les neurones qui ont des récepteurs à l'acétylcholine sont disséminés dans une zone spécialisée dans la mémoire (l'hippocampe). De plus, la surface des muscles contient beaucoup de récepteurs sensibles à l'acétylcholine.



Molécule d'acétylcholine.

Cette molécule est synthétisée à partir d'un acide animé nommé choline, et d'acetylco-A, une substance chimique faisant partie prenante de la chaîne respiratoire et du cycle de Krebs. Cette synthèse est réalisée par une enzyme : la **choline-acétyl-transférase**. L'acétylcholine n'est pas recapturée par les neurones émetteurs, mais est dégradée par une enzyme : l'**acétylcholinestérase**. Cette enzyme est de loin l'une des plus efficace du corps humain : elle est capable de dégrader 25000 molécules d'acétylcholine par seconde ! Le produit de la dégradation est une molécule de choline secondée par une molécule d'acétate. La molécule de choline est alors recapturée par les neurones, afin de former de nouvelles molécules d'acétylcholine.

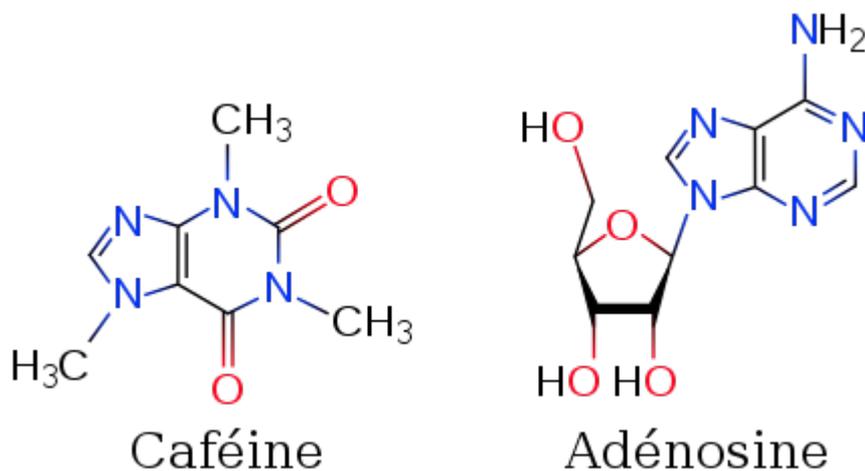


Métabolisme de l'acétylcholine, version illustrée.

Il existe de nombreux médicaments qui inhibent l'activité de l'acétylcholinestérase, la plupart étant utilisés pour soigner la myasthénie (une maladie caractérisée par la disparition des récepteurs à l'acétylcholine sur les muscles). Ces médicaments étaient autrefois utilisés chez les patients déments, notamment dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, en raison de l'implication de l'acétylcholine dans les aires cérébrales liées à la mémoire. Mais les faibles bénéfices de ces médicaments font qu'ils sont de moins en moins utilisés pour cette indication. Outre les médicaments, certaines armes chimiques, comme le gaz sarin, suppriment l'action de l'acétylcholinestérase, ce qui cause rapidement une accumulation d'acétylcholine dans les synapses. Ils entraînent une paralysie totale, vu que les récepteurs nicotiniqes et muscariniques des muscles ne reçoivent plus d'acétylcholine. L'arrêt des muscles respiratoires et cardiaques cause rapidement la mort.

Adénosine

L'**adénosine** est un neurotransmetteur inhibiteur qui provient de la dégradation de l'ATP, une molécule qui sert de réservoir d'énergie aux cellules vivantes et qui est massivement consommée lors de l'éveil par les neurones. Elle a un effet somnifère assez marqué. Au passage, la caféine ressemble comme deux gouttes d'eau à l'adénosine, et se fixe sur les mêmes récepteurs membranaires : elle empêche l'adénosine d'arriver à bon port et d'avoir son effet somnifère. C'est pour cela que le café est un excitant : il supprime l'action de l'adénosine sur le cerveau.



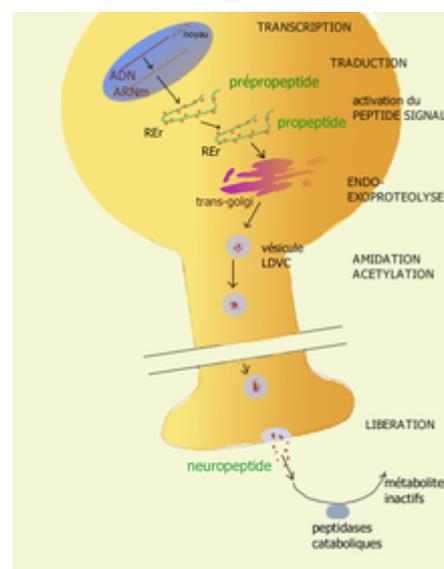
Comparaison entre les molécules de caféine et d'adénosine.

Neuropeptides

Les **neuropeptides** sont de grosses protéines qui servent de neurotransmetteurs. Généralement, ceux-ci servent aussi d'hormone quand ils sont déversés dans le sang, et peuvent être produits par des cellules autre que les neurones (cellules du foie, des reins, ou autre). Parmi cette catégorie, on trouve l'opium et ses dérivés, comme la morphine et les endorphines. Ceux-ci sont produits au niveau du corps cellulaire du neurone et sont ensuite transportés vers le bout de l'axone par un système de transport axonal lent. Une fois sur place, ceux-ci sont placés dans des vésicules synaptiques.

Orexine

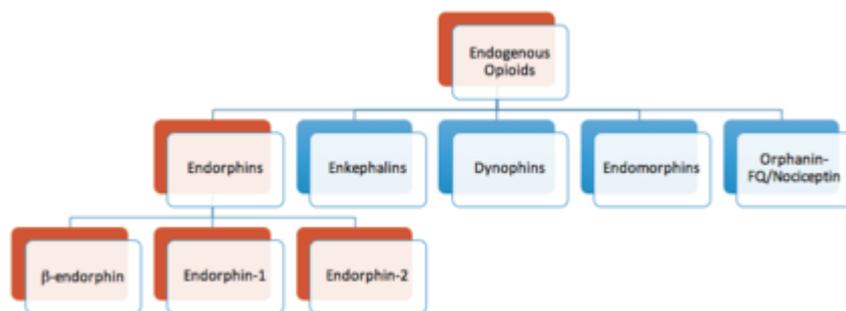
L'**orexine**, aussi appelée hypocréatine, est un neurotransmetteur excitateur impliqué dans l'état d'éveil et l'appétit. Les neurones qui produisent de l'orexine sont localisés dans une petite portion bien précise (l'hypothalamus latéral), mais ceux-ci émettent de l'orexine dans la quasi-totalité du cerveau. Un manque d'orexine se traduit par une forme commune de narcolepsie, celle dans laquelle la catalepsie est un symptôme primaire.



Synthèse des neuropeptides.

Endo-opioides

Le cerveau produit naturellement des substances qui agissent sur les récepteurs dits opioïdes, appelées **opioïdes endogènes**. Ceux-ci influencent l'humeur et la sensation de la douleur. Parmi ceux-ci, on trouve les non moins célèbres endorphines et enképhalines. Elles sont produites lors d'un effort physique ou de l'orgasme, et procurent une diminution de la douleur et une sensation de bien-être qui peut aller jusqu'à l'euphorie.



Classification des opioïdes endogènes.

Neurotransmetteurs atypiques

Ce qui reste de neurotransmetteurs est simplement appelé **neurotransmetteurs atypiques**.

Gasotransmetteurs

Certains gaz comme l'oxyde nitreux ou le monoxyde de carbone sont des neurotransmetteurs comme les autres.

Endocannabinoïdes

Les **endocannabinoïdes** sont des dérivés naturels du principe actif du cannabis, présent en faibles quantités dans le cerveau. Dans un cerveau normal, ces endocannabinoïdes diminuent l'activité de nombreuses synapses impliquées dans la mémoire et la motricité. Ceux-ci agissent sur des récepteurs endocannabinoïques spécifiques. C'est grâce à ces récepteurs que le principe actif du cannabis influence le comportement et la perception. On estime qu'une activation régulière de ces récepteurs par le cannabis cause des modifications dans la traduction de l'ADN en protéines, pouvant déclencher des schizophrénies chez des personnes génétiquement prédisposées. Mais si ce mécanisme n'est pas encore validé, l'influence du cannabis sur le déclenchement de troubles schizophréniques est aujourd'hui parfaitement établie.

Les récepteurs synaptiques

On a vu il y a quelques chapitres que la majorité des synapses sont des synapses chimiques, qui utilisent des neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs, une fois libérés dans la synapse, agissent sur des molécules localisées sur la membrane du neurone post-synaptique : les **récepteurs synaptiques**. Le neurotransmetteur va se lier avec le récepteur, via une liaison chimique. Cette liaison va alors entraîner l'entrée d'ions dans le neurone. Ces récepteurs vont donc agir sur la perméabilité de la membrane neuronale aux ions, laissant passer ceux-ci ou les bloquant suivant leur état. Cela permet de polariser ou de dépolariiser la membrane du neurone, facilitant ou empêchant ainsi l'occurrence d'un potentiel d'action.

D'ordinaire, ces récepteurs sont relativement spécialisés, sensible à un neurotransmetteur bien précis. Par exemple, certains récepteurs ne peuvent interagir qu'avec de la sérotonine, d'autres seulement avec la dopamine, et ainsi de suite. Cependant, cette sélectivité n'est pas parfaite et d'autres molécules peuvent se lier sur un récepteur. Si ces sosies activent le récepteur, elles peuvent remplacer la molécule originelle ou du moins simuler son action. On parle alors de molécules **agonistes**. Pour donner un exemple, la cabergoline (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson) active certains récepteurs à la dopamine : on dit que la cabergoline est un agoniste de la dopamine. D'autres substance vont se lier à un récepteur, mais ne vont pas activer celui-ci, qui restera fermé. La substance est alors dite **antagoniste**.

Pour donner un exemple, la caféine est un antagoniste des récepteurs à l'adénosine : elle se fixe sur les récepteurs de l'adénosine, mais les laisse inactifs. Comme second exemple, la naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes, alors que la morphine en est un agoniste. C'est ainsi qu'il est possible de sauver les patients en overdose de morphiniques. L'injection de naloxone bloque les récepteurs opioïdes, limitant l'effet de la morphine circulante, qui ne trouve aucun récepteur sur lequel se fixer. De nombreux médicaments qui agissent sur le système nerveux central sont des agonistes ou antagonistes de récepteurs bien précis. La plupart des médicaments utilisés pour soigner des maladies psychiatrique en sont des exemples notables. Les anti-psychotiques, certains anti-dépresseurs, la plupart des anxiolytiques, les somnifères, ainsi que divers médicaments utilisés pour soigner Alzheimer ou Parkinson sont techniquement des antagonistes/agonistes des neurotransmetteurs les plus communs.

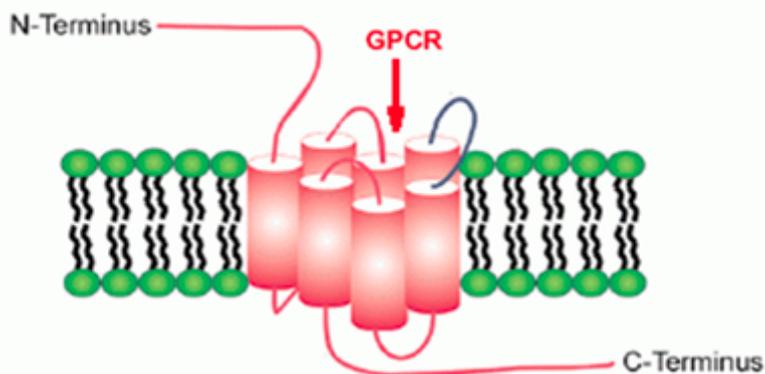
Les différents types de récepteurs

Les récepteurs peuvent être classés en deux types. Les **récepteurs ionotropiques** forment une seule molécule avec le canal ionique: la liaison du neurotransmetteur modifie la forme du récepteur, qui s'ouvre et laisse passer un ion spécifique. Ces récepteurs ont pour particularité d'être très rapides, la fixation du neurotransmetteur ouvrant directement le canal ionique. Ces récepteurs ionotropiques sont à comparer aux **récepteurs métabotropes**, des récepteurs sans canal ionique intégré, qui utilisent un intermédiaire chimique pour activer le canal ionique. Dans les grandes lignes, la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur modifie la conformation de celui-ci. Sous cette nouvelle forme, celui-ci va libérer ou fabriquer une molécule intermédiaire, qui sera libérée dans le cytosol de la cellule. Cet intermédiaire va se déplacer, jusqu'à atteindre le canal ionique. Il va alors réagir avec celui-ci et s'y lier, ouvrant le canal ionique. En conséquence, ces récepteurs sont relativement lent, dans le sens où ils mettent du temps à réagir à la fixation d'un neurotransmetteur. En contrepartie, l'intermédiaire chimique peut non seulement ouvrir un canal ionique, mais aussi modifier l'expression des gènes du neurone, ou modifier leur métabolisme.

Récepteurs aux protéines G

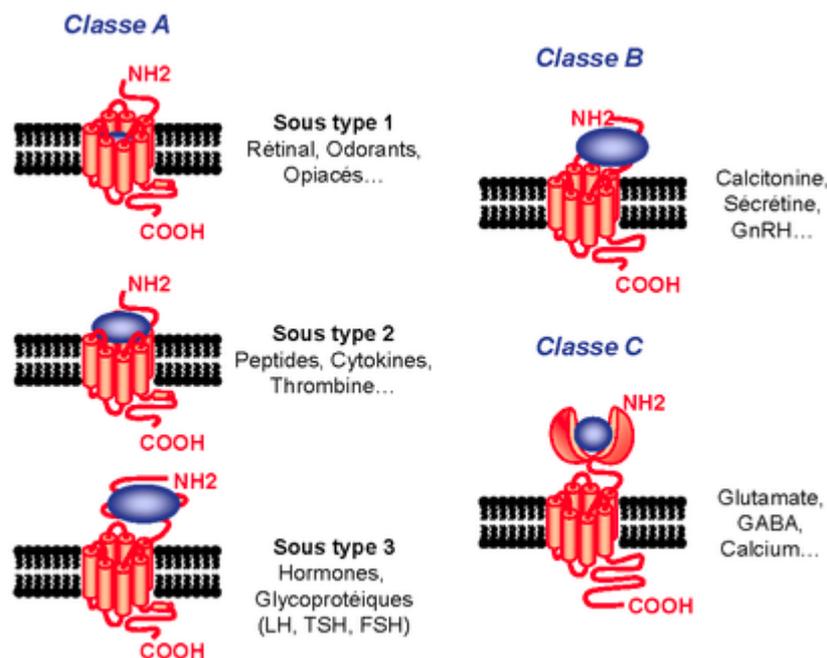
Les récepteurs métabotropes utilisent tous un intermédiaire protéinique, de la classe des protéines G. D'où leur nom de **récepteurs liés aux protéines G**. Les récepteurs eux-même sont le plus souvent des protéines, les exceptions étant rares. Ces récepteurs sont intégrés à la membrane du neurone, qu'elles traversent en plusieurs endroits, en faisant un trajet relativement sinueux. Tous les récepteurs traversent la membrane en 7 endroits, formant 7 hélices transmembranaires. Celles-ci sont reliées avec 3 ponts situés au-dessus de la membrane et 3 ponts chimiques situées dans la cellule, sous la membrane. La portion exposée à l'environnement est celle qui se lie aux neurotransmetteurs, celle à l'intérieur permettant au récepteur de transmettre le signal du neurotransmetteur à l'intérieur de la cellule.

|



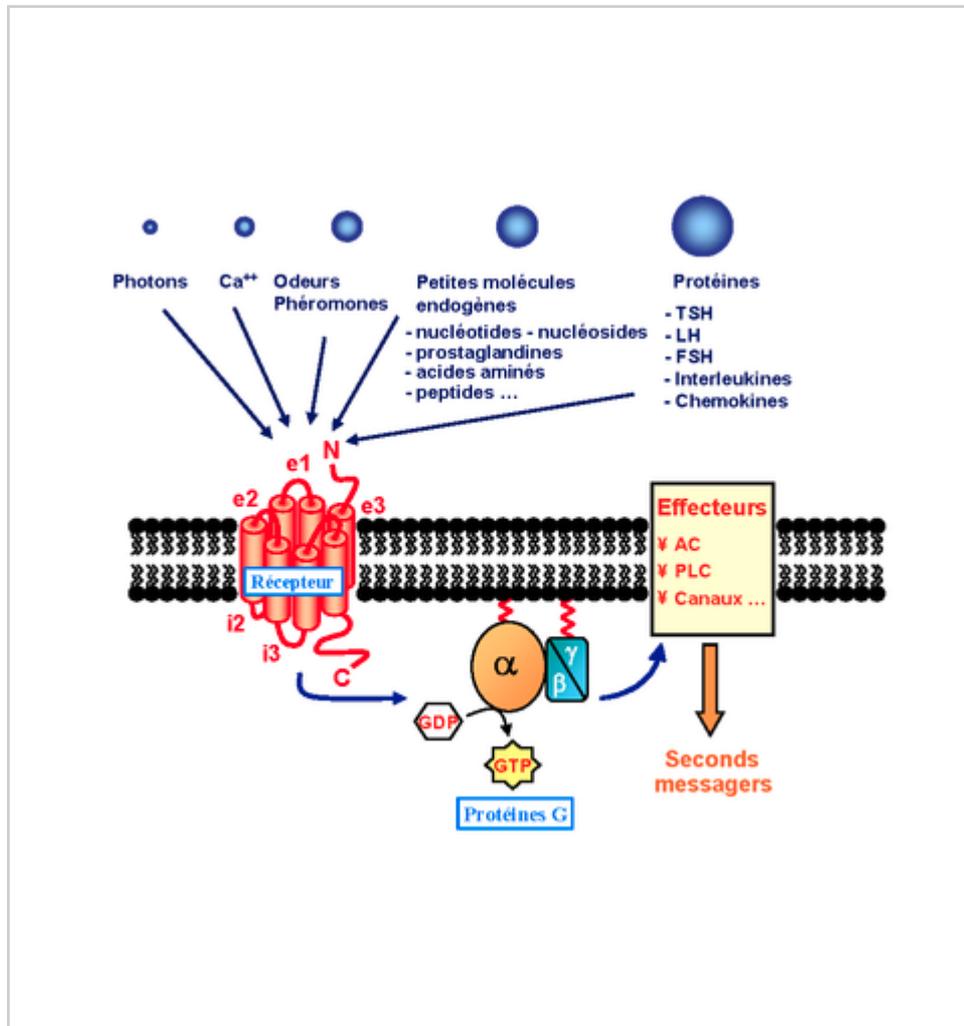
Structure chimique d'un récepteur couplé aux protéines G. On voit bien la structure en 7 hélices transmembranaires, ainsi que les 6 ponts qui relient ces hélices moléculaires. La flèche pointe le lieu de fixation du neurotransmetteur.

Ces récepteurs couplés aux protéines G sont classés en différents types, suivant le lieu de fixation des neurotransmetteurs et la méthode de liaison. Dans les grandes lignes, il existe trois classes principales, qui portent les noms de classe A, B et C. Les récepteurs de la classe A comprennent les récepteurs aux catécholamines, ainsi que des récepteurs olfactifs ou sensibles à la lumière (présents dans la rétine). Le récepteur le plus typique de cette classe est sans conteste la rhodopsine, une molécule qui capte la lumière dans la rétine.

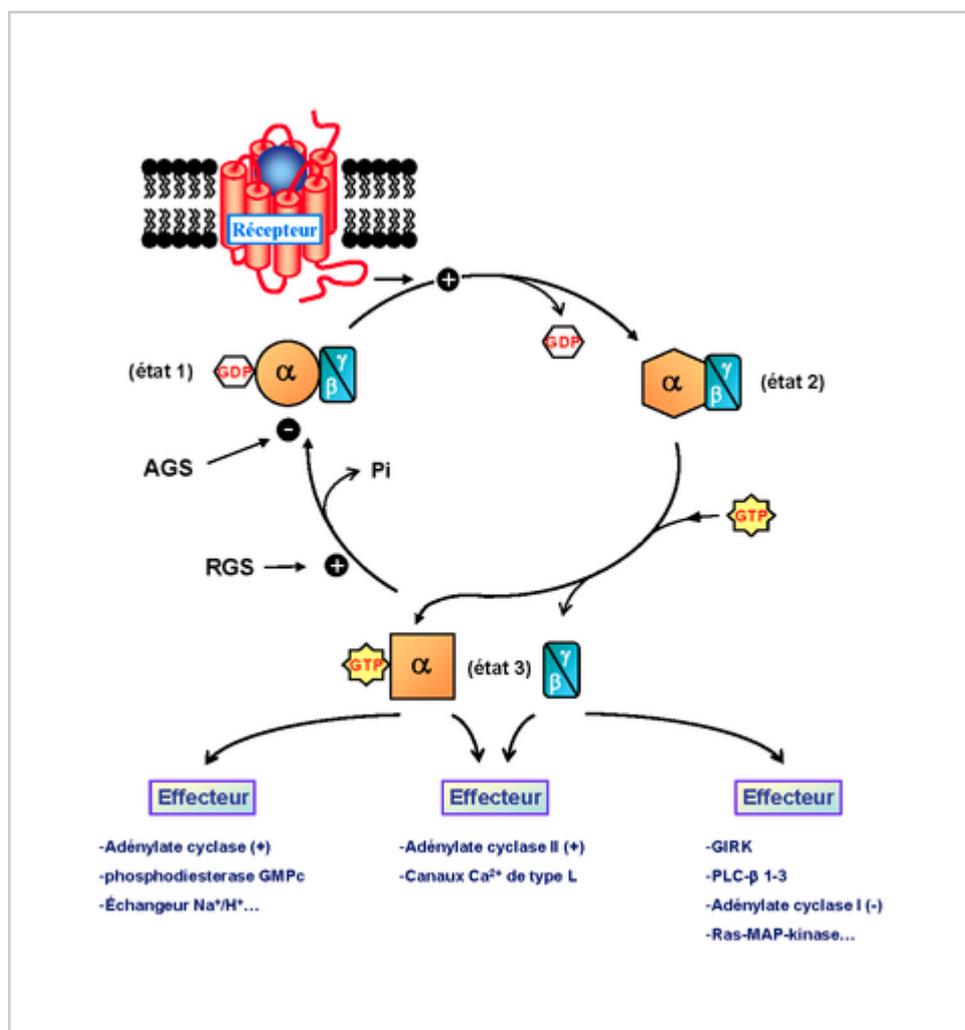


Les différentes classes de Récepteurs Couplés aux Protéines G.

Ces récepteurs sont reliés à des **protéines G**, appelées ainsi parce que leur activation fait intervenir du guanosine triphosphate (GTP) ou diphosphate (GDP). Ces protéines G sont composées de trois unités, nommées Gamma, Alpha et Beta. Les sous-unités Gamma et Beta sont fortement liées entre elles, formant une sorte de tout dont l'unité Alpha peut se détacher dans certaines conditions. Elles peuvent se lier soit à du GDP, soit à du GTP. Au repos, quand le récepteur n'est pas lié à un neurotransmetteur, l'unité Alpha est liée à une molécule de GDP. L'**activation des protéines G** se produit quand le neurotransmetteur se lie au récepteur. La liaison du récepteur avec un neurotransmetteur va modifier la conformation de la protéine G. Celle-ci va alors libérer le GDP de l'unité Alpha pour le remplacer par du GTP. L'unité Alpha va alors se détacher et va alors soit servir d'intermédiaire de transmission, soit déclencher une cascade de réactions chimiques dans le neurone. Par la suite, un groupement phosphate va se détacher du GTP, transformant celui-ci en GDP. L'ensemble unité Alpha-GDP va lors se fixer sur une protéine G à laquelle il manque un groupement Alpha, la boucle est bouclée.

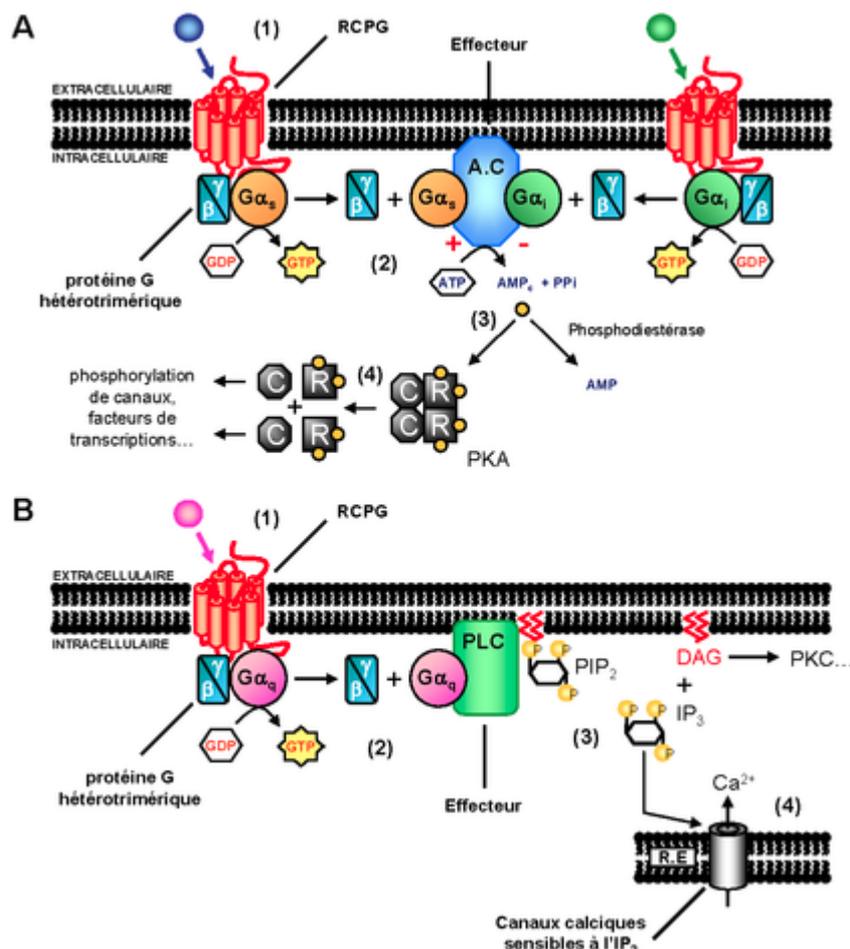


Les Récepteurs Couplés aux Protéines G : principe.



Le cycle des protéines G.

Pendant son voyage dans le cytoplasme, la protéine Alpha-GTP va interagir avec d'autres molécules. Dans le cas le plus simple, elle va se fixer directement au canal ionique et l'ouvrir. Mais ce cas est extrêmement rare. Dans la majorité des cas, la molécule Alpha-GTP va interagir avec un second intermédiaire, appelé second messenger. Il s'agit soit d'adénylate cyclase, soit de phospholipase C. Dans le premier cas, l'Alpha-GTP va se fixer sur l'adénylate cyclase, ce qui va l'activer. Une fois activée, l'adénylate cyclase va catalyser la transformation d'ATP en AMP cyclique. Cet AMP cyclique va alors entraîner diverses cascades de réactions chimiques agissant sur l'expression des gènes dans la neurone. Dans le second cas, l'Alpha-GTP va se fixer sur la phospholipase C, qui se décomposera alors en inositol-triphosphate (IP₃) et en diacylglycérol (DAG). Ces deux molécules vont agir sur des protéines kinase, qui faciliteront l'ouverture de canaux ioniques.



RCPG et seconds messagers.

Récepteurs aux monoamines

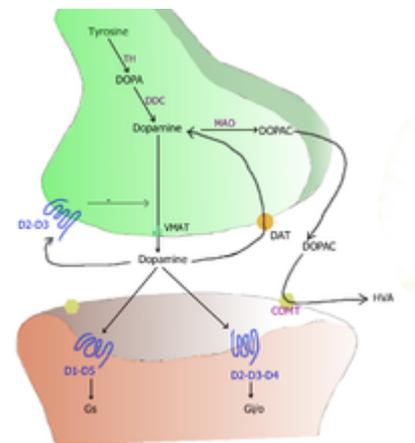
Les monoamines ont chacune un récepteur dédié. Ainsi, on trouve différents récepteurs pour la dopamine, la sérotonine, ou la noradrénaline.

Récepteurs dopaminergiques

Il existe 5 types de récepteurs à la dopamine, nommés récepteurs D1, D2, D3, D4 et D5. Tous sont métabotropes. Ils sont classés en deux types : D1 et D2. La classe des récepteurs D1 comprend le récepteur D1 et D5, alors que les récepteurs de type D2 comprennent les récepteurs D2, D3 et D4. Il faut aussi noter que les neurones peuvent recycler la dopamine qu'ils émettent. Ils disposent pour cela d'un récepteur de recapture, qui récupère la dopamine présente dans la synapse. La dopamine captée par ce transporteur est alors recyclée, soit en étant brisée en molécules élémentaires, soit en étant réincorporée dans des vésicules synaptiques. Ce récepteur, appelé récepteur de recapture de la dopamine, ou DAT, est impliqué dans diverses maladies. Certains médicaments, les inhibiteurs de la recapture de la dopamine, empêchent ce récepteur de fonctionner. La dopamine ne pouvant être recapturée, le taux de dopamine augmente dans les synapses. Cela permet de signer des maladies causées par un manque de dopamine dans les synapses, comme la maladie de Parkinson.

Les récepteurs dopaminergiques sont sensibles à la dopamine, ainsi qu'à divers agonistes. On peut notamment citer les **amphétamines**, bien connues pour leur potentiel addictif. D'autres agonistes dopaminergiques sont utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, qui est causée par un déficit en dopamine dans certaines aires cérébrales.

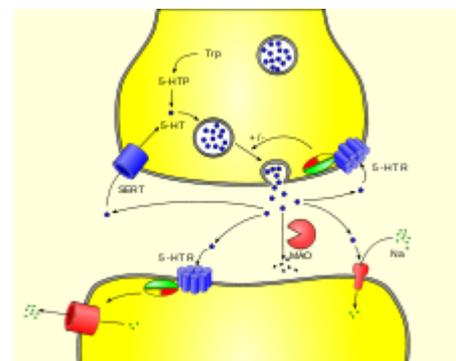
A l'inverse, il existe aussi des antagonistes de la dopamine, qui empêchent la dopamine de faire son effet, celle-ci ne pouvant agir sur les récepteurs occupés par l'antagoniste. Ces antagonistes sont presque tous des **neuroleptiques**, des médicaments qui calment les délires, hallucinations et symptômes de désorganisation liés aux maladies psychotiques (schizophrénie, troubles délirants). Tous les neuroleptiques sont supposés agir sur les récepteurs D2, qui seraient suractivés dans la schizophrénie et les troubles délirants.



Neurone dopaminergique.

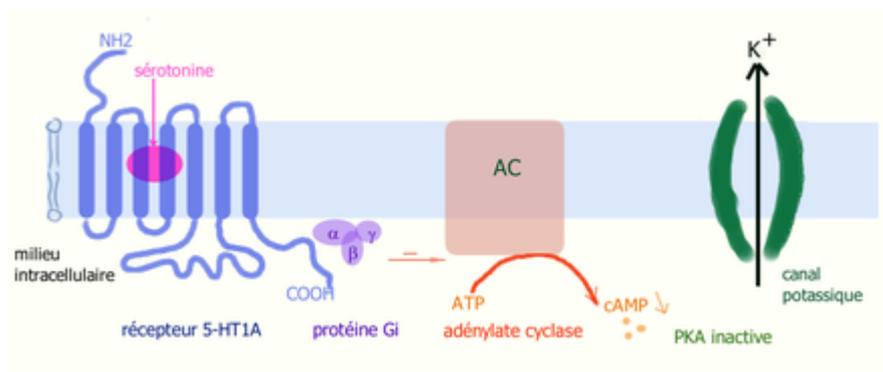
Récepteurs sérotoninergiques

Les récepteurs à la sérotonine sont présents à des degrés divers dans diverses zones du cerveau et du reste du corps. Ils sont au nombre de 13 et sont classés en 7 types qui portent les noms de récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇. Leur nombre de 13 récepteurs différents s'explique par le fait que les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ possèdent plusieurs sous-types, respectivement appelés récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} et 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}. A l'exception du récepteur 5-HT₃, tous sont des récepteurs métabotropes. Ceux-ci ont des effets très divers, certaines facilitant l'entrée de potassium dans la cellule, tandis que d'autres en facilitent la sortie. Seul le récepteur 5-HT₃, ionotrope, a un rôle clair : il facilite l'entrée de calcium et de potassium dans la cellule.



Neurone sérotoninergique.

Ces différents types de récepteurs sont répartis dans le cerveau, certaines aires étant riches en un type de récepteurs et pauvre en d'autres. Par exemple, certaines aires cérébrales sont riches en récepteurs 5HT₃, mais pauvres en autres récepteurs. La conséquence est que les agonistes/antagonistes de chaque type de récepteur ont des effets neurologiques ou psychiatriques différents. Par exemple, les antagonistes du récepteurs 5HT₃ vont surtout agir sur les aires cérébrales du vomissement, mais assez peu sur les aires liées à la cognition ou la perception. Ils font de bons antiémétiques, mais n'ont pas d'autre effet neuropsychiatriques notables. Par contre, les agonistes des récepteurs 5HT_{2A} activent le cortex visuel et les aires liées à la cognition. Leur effet principal est avant tout délirant et hallucinogène, mais ils ont aussi un effet euphorisant assez marqué. Le LSD est justement un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A}, ce qui explique le fait qu'il entraîne des troubles de la perception, de l'euphorie, ainsi que des délires et expériences hallucinations.

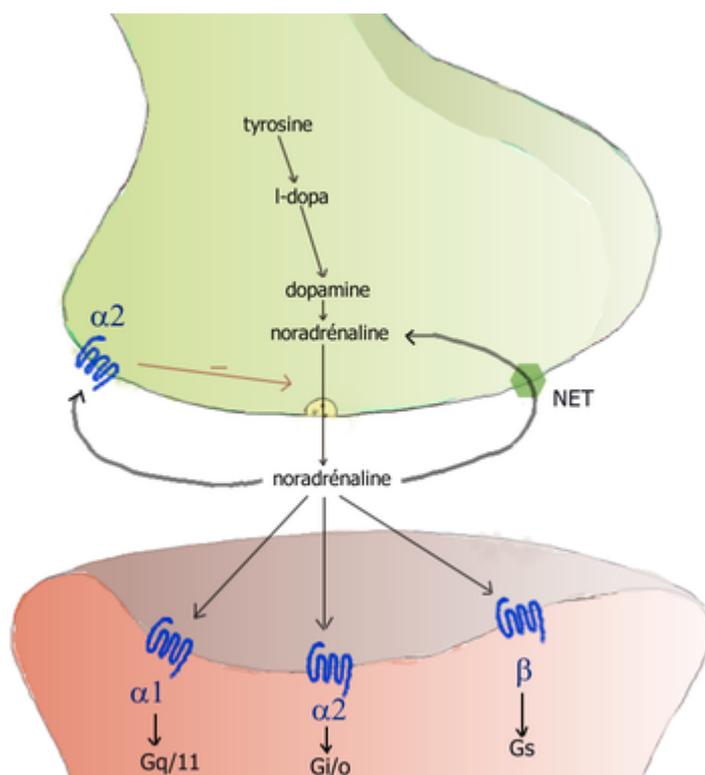


Récepteur à la sérotonine 5-HT1A.

Là encore, on trouve des récepteurs pour la recapture de la sérotonine, qui captent la sérotonine relarguée dans la synapse pour la recycler. Ceux-ci sont appelés les **récepteurs SERT**. Encore une fois, comme avec la dopamine, il existe des médicaments qui bloquent ce transporteur, afin d'augmenter le taux de sérotonine intra-synaptique. Ces médicaments, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, sont utilisés pour soigner la dépression, l'anxiété et les troubles obsessionnels-compulsifs.

Récepteurs adrénergiques

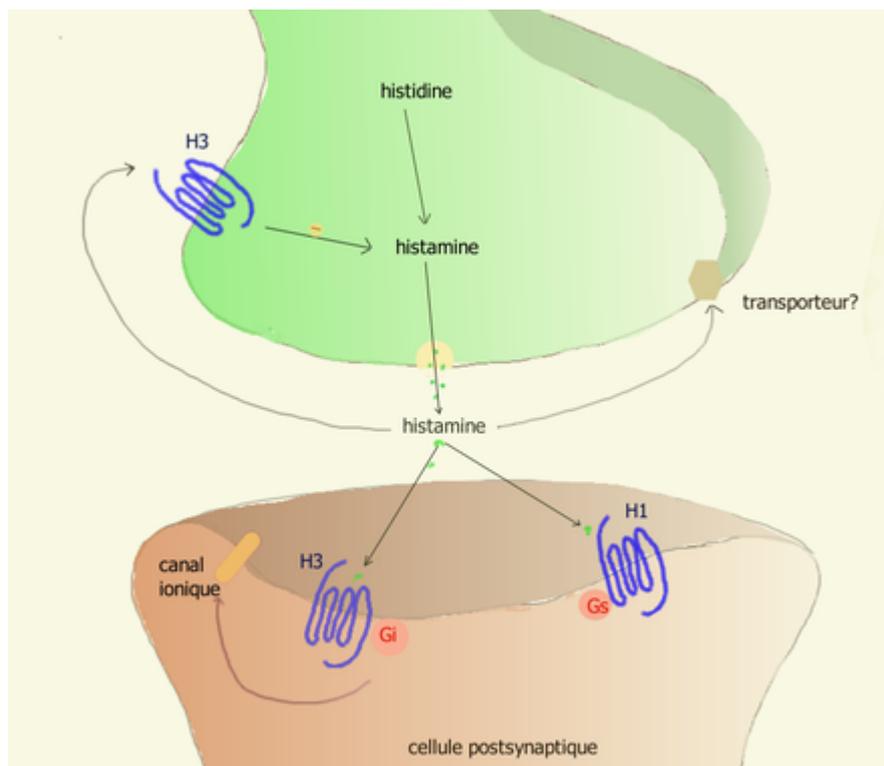
Noradrénaline et la noradrénaline se fixent aux mêmes récepteurs adrénergiques, qui sont au nombre de trois et portent des noms de récepteurs alpha, beta 1 et beta 2. Là encore, on trouve de plus un récepteur de recapture, appelé DET. Ce récepteur est encore une fois bloqué par des médicaments utilisés pour contrer la dépression.



Synapse noradrénergique.

Récepteurs histaminergiques

Il existe plusieurs récepteurs à l'histamine, dont deux sont présents dans le cerveau. Ils sont nommés récepteurs H1 et H3 et sont tous deux métabotropes. L'existence de récepteurs pour la recapture est supposée.



Synapse histaminergique.

Les antagonistes de l'histamine utilisés pour agir sur le cerveau agissent sur ces récepteurs H1. Leur effet est généralement anti-émétique et somnifère. La majorité de ces antagonistes est utilisée en tant que médicaments contre les nausées et vomissements, ou contre le mal de mer. Tous réduisent la vigilance et induisent une somnolence, ce qui explique que de nombreux médicaments contre les vomissements font dormir ou rendent somnolents. Cependant, peu de médicaments antihistaminiques sont utilisés comme somnifères. Cet effet somnifère provient généralement de l'action de l'histamine sur les neurones cholinergiques.

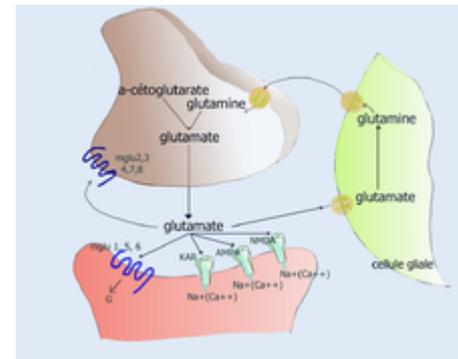
Récepteurs aux acides aminés

Les récepteurs au glutamate et au GABA sont relativement similaires, malgré de nombreuses différences. Dans ce qui va suivre, nous allons voir les récepteurs du glutamate et du GABA. Il faut cependant noter que ceux-ci sont certes spécialisés, mais peuvent réagir à d'autres molécules que le glutamate et le GABA. Par exemple, certains récepteurs au glutamate vont se lier non seulement au glutamate, mais aussi à la glycine ou à la molécule de NMDA.

Récepteurs du glutamate

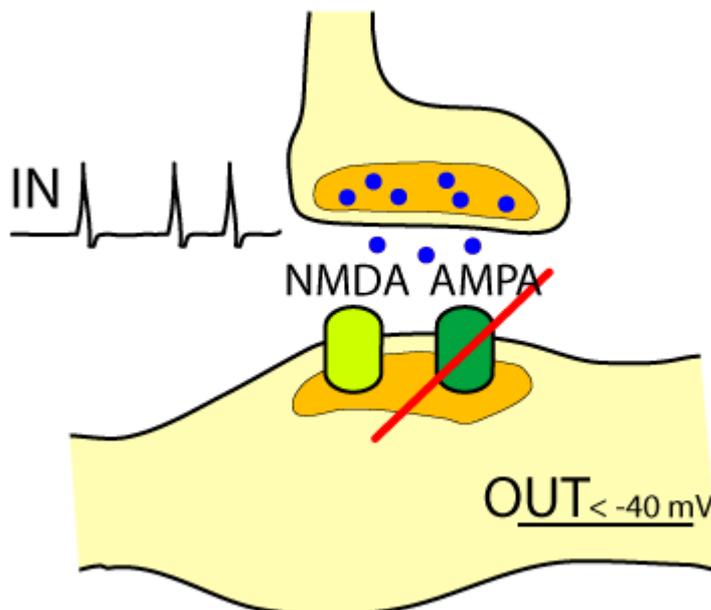
Les récepteurs du glutamate sont assez nombreux, certains étant ionotropes et d'autres des récepteurs

couplés aux protéines G. Trois d'entre eux sont des récepteurs ionotropes : les récepteurs NMDA, kaïnate et AMPA. Il n'y a pas de récepteurs de recapture du glutamate, mais certains récepteurs peuvent capter la glutamine, un précurseur du glutamate. Les cellules gliales peuvent dégrader le glutamate en glutamine, avant de relarguer celle-ci dans le milieu extérieur, facilitant de fait un recyclage indirect du glutamate par les neurones.



Synapse glutamatergique.

La majorité des synapses glutamatergiques possèdent à la fois des récepteurs NMDA et AMPA. Cependant, quelques synapses ne possèdent que des récepteurs NMDA, mais pas de récepteurs AMPA. Ces synapses ont la particularité d'être inactives dans des conditions physiologiques normales, d'où leur nom de **synapse silencieuse**. Ces synapses sont très courantes lors du développement du cerveau, et peuvent être vue comme des synapses immatures. La plupart disparaissent au cours du développement, des récepteurs AMPA apparaissant rapidement dans de telles synapses. Il reste cependant quelques synapses de ce type dans le cerveau adulte, dans une aire cérébrale appelée l'hippocampe. Elles auraient un rôle à jouer dans la mémorisation, mais rien de bien certain à l'heure actuelle.



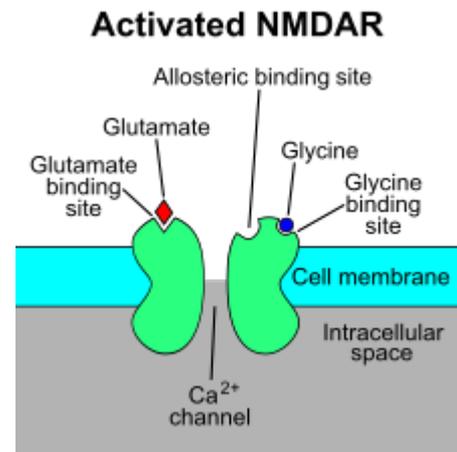
Synapse silencieuse

Les **récepteurs kaïnate** et **récepteurs AMPA** sont sensibles au glutamate. Les premiers sont aussi à d'autres molécules, principalement le kaïnate (d'où leur nom). Les seconds sont sensibles à la molécule d'AMPA. Ce sont des récepteurs ionotropes perméables au sodium et au potassium.

Récepteur NMDA

Le **récepteur NMDA** est un récepteur ionotrope activé par le glutamate, la glycine et la molécule de

NMDA. Leur canal ionique laisse passer en priorité l'ion calcium, ainsi que les ions potassium et sodium, dans une moindre mesure. Ces ions étant chargés positivement, l'ouverture de ces canaux entraîne naturellement une augmentation du potentiel membranaire. Ces récepteurs ont donc un effet excitateur, comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre précédent, quand nous avons abordé le glutamate. Il s'agit de récepteurs qui, une fois ouvert, permettent de polariser le neurone (ce qui explique que le glutamate soit un neurotransmetteur excitateur). Le fait que ceux-ci laissent entrer le calcium dans la cellule explique le fait que le glutamate soit excito-toxique à forte dose. En effet, le calcium est un poison pour les cellules, à forte dose. Une sur-activation des récepteurs NMDA permet à de fortes doses de calcium de rentrer dans la cellule, d'où un effet toxique sur les neurones.

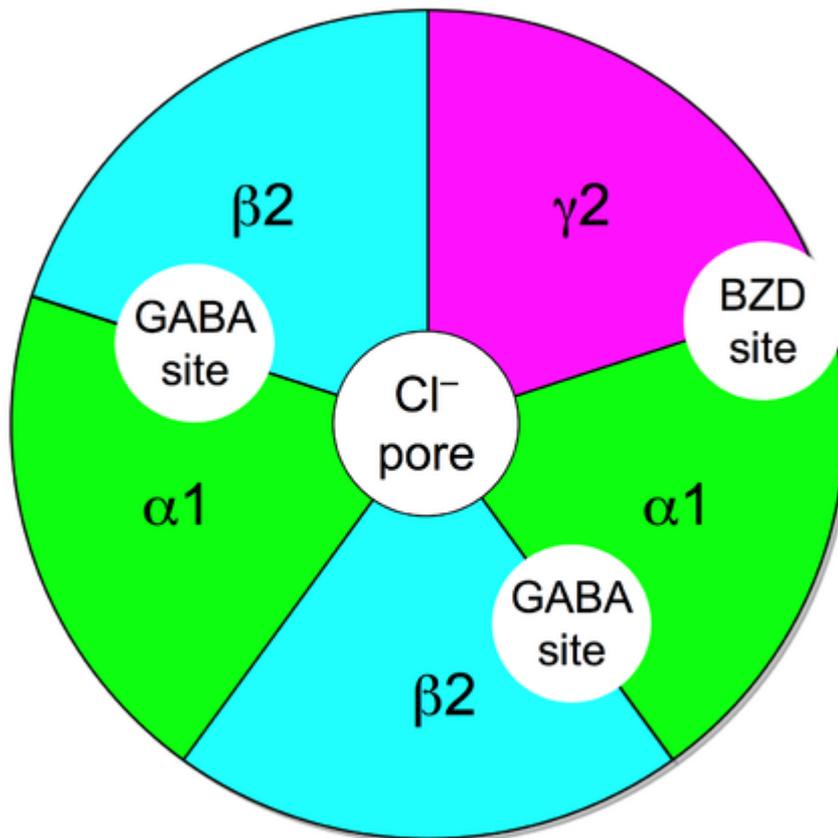


Récepteur NMDA activé.

Il faut noter que le glutamate et la glycine ne se lient pas au récepteur au même endroit, mais à des zones différentes de la molécule du récepteur. La première zone permet à une molécule de glutamate de se lier au récepteur. La molécule de glycine peut se lier sur un second site. Un troisième site permet de fermer le pore, même si les deux autres sites sont effectivement occupés par du glutamate ou de la glycine. Il faut préciser que le pore peut parfois être bloqué par une molécule, empêchant le récepteur de fonctionner. Généralement, les récepteurs NMDA sont occupés par un ion magnésium, qui bloque le pore. Le récepteur NMDA ne peut s'ouvrir que si l'ion magnésium est dégagé du pore, ce qui n'arrive que quand le neurone est suffisamment dépolarisé.

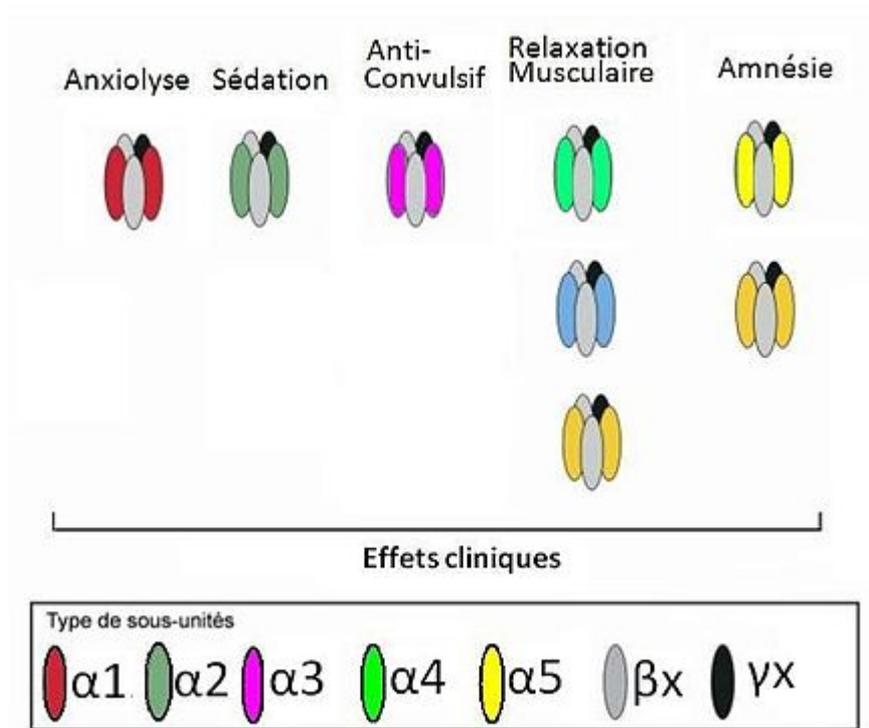
Récepteurs du GABA

Le GABA peut agir sur deux récepteurs, qui portent le nom de récepteur GABA-A et GABA-B. Les premiers sont ionotropes, tandis que les seconds sont métabotropes. Le **récepteur GABA-A** est un récepteur qui laisse passer les ions chlore. Dans le cerveau d'un adulte, ce récepteur permet l'entrée de chlore dans la cellule, ce qui l'hyperpolarise, d'où le caractère inhibiteur du GABA. Mais dans le cerveau en développement, les neurones sont plus chargés en chlore que le milieu extérieur : le récepteur va permettre la sortie du chlore des neurones, ce qui entraîne un effet excitateur ! Ce récepteur est notamment la cible de l'alcool (l'éthanol, pour être précis), ainsi de divers somnifères. Les benzodiazépines et barbituriques (des somnifères) interagissent fortement avec ce récepteur, d'où leur effet somnifère. Ce récepteur est une molécule qui se décompose en 6 unités, appelées alpha, bêta, delta, gamma, pi et thêta.



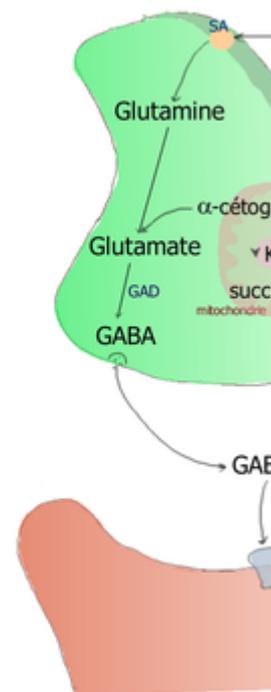
Sous-unités du récepteur GABA-a.

Il existe différents types de récepteurs au GABA, qui se différencient par les unités présentes et leur conformation. Chaque sous-unité est sensible à des molécules diverses, certaines étant le lieu de fixation du GABA, d'autres le lieu de fixation des barbituriques, d'autres le lieu de fixation des benzodiazépines, et d'autres le lieu de fixation de l'éthanol.

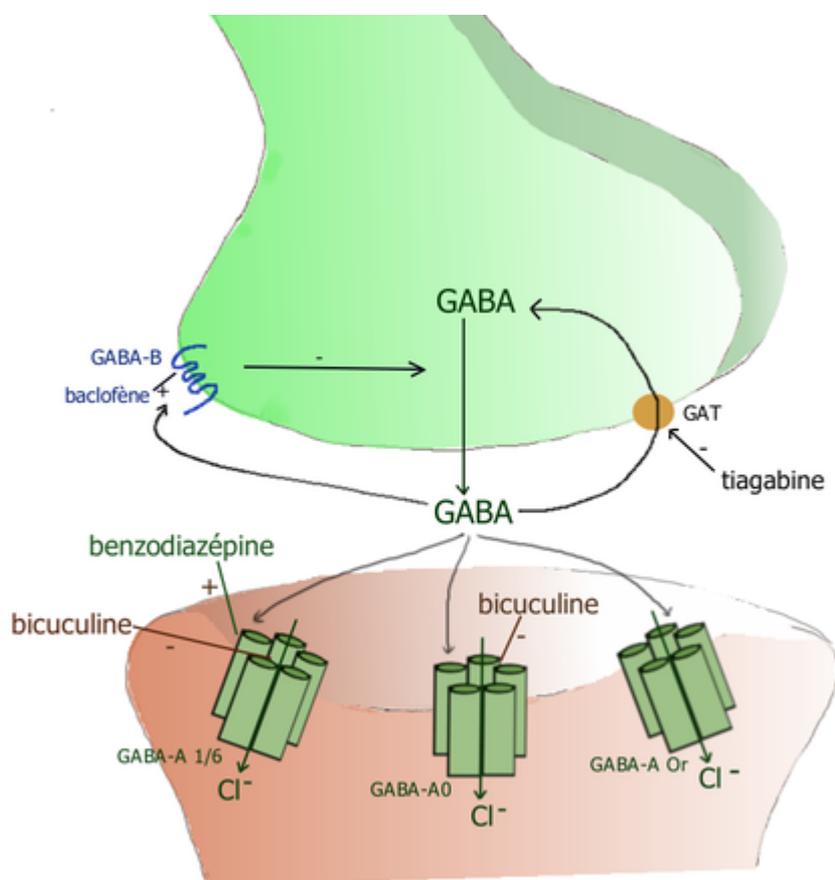


Sous-types de récepteurs GABA.

Il faut noter que certains neurones possèdent un récepteur de recapture du GABA. De plus, le GABA étant dérivé du glutamate, les mécanismes de recyclage du glutamate permettent aussi de recycler le GABA. A noter que les cellules gliales peuvent dégrader le GABA en glutamine.



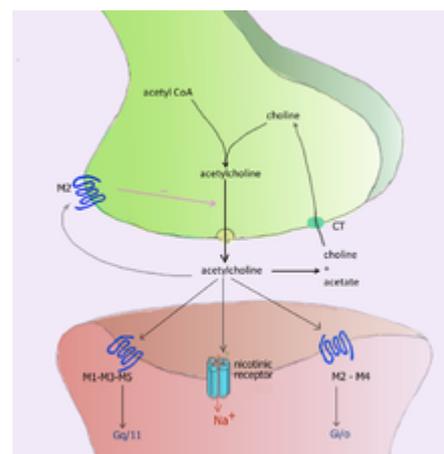
Neurone GABAergique - 2.



Neurone GABAergique.

Récepteurs à l'acétylcholine

L'acétylcholine peut se lier à deux types de récepteurs : les récepteurs muscariniques et nicotiques. Les **récepteurs nicotiques** sont des récepteurs ionotropes, perméable aux ions sodium et potassium. Ils sont sensibles aussi bien à l'acétylcholine et à la nicotine (d'où leur nom). Le curare est un antagoniste de ce récepteur. Ces récepteurs sont divisés en 5 sous-unités, le tout ayant une structure semblable aux récepteurs GABA-A. En comparaison, les **récepteurs muscariniques** sont des récepteurs métabotropes, sensible aussi bien à l'acétylcholine qu'à la muscarine (d'où leur nom), liés à un canal ionique perméable au potassium. Il en existe 5 types connus à l'heure actuelle, qui sont appelés les récepteurs M1, M2, M3, M4 et M5. Il n'y a pas de récepteurs pour la recapture de l'acétylcholine proprement dite. Cependant, les **récepteurs CT** peuvent recapter la choline, un précurseur de l'acétylcholine.



Neurone acétylcholinergique.

Récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques sont sensibles à différents agonistes ou antagonistes. La **muscarine** est le

premier agoniste identifié par les scientifiques ce qui explique le nom donné au récepteur. Celle-ci agit majoritairement sur le système nerveux périphérique (elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique à de faibles concentrations), pas trop sur le système nerveux central. Elle entraîne une hyper-salivation, une augmentation des sécrétions lacrymales, une hyper-sudation, vomissements et diarrhées, augmentation des urines, sur-sécrétion gastrique, etc. On peut résumer ses effets sur le système périphérique par une hypersécrétion, que ce soit pour les larmes, le suc gastrique, l'urine, la transpiration et bien d'autres. A de plus fortes doses, elle agit sur le cerveau, ce qui peut entraîner une fièvre, des tremblements et des convulsions.

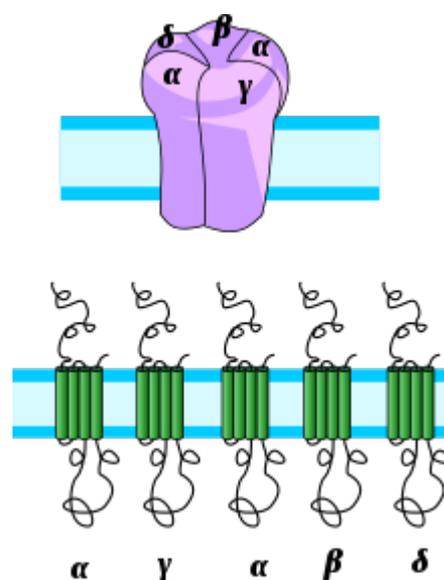
Récepteurs nicotiques

Le récepteur nicotinique est composé, comme les récepteurs muscariniques, de cinq unités disposées en cercle autour du pore central. Dans le récepteur nicotinique, on trouve quatre unités différentes, dont une est en double. Elles portent les noms d'unités alpha, beta, delta et epsilon, l'unité alpha étant en double. La molécule d'acétylcholine se lie aux deux unités alpha, à raison d'une molécule par unité : il faut donc que deux molécules d'acétylcholine se lient au récepteur pour que le pore s'ouvre. Cela explique que le récepteur soit assez peu sensible, dans le sens où il faut que la concentration en acétylcholine dans la synapse soit très forte pour qu'il s'ouvre.

Outre l'acétylcholine, les récepteurs nicotiques réagissent à d'autres molécules : la nicotine et le curare sont les plus communs. Là où la nicotine est un agoniste du récepteur, le curare en est un antagoniste.

Le **curare** n'agit que sur les muscles, vu qu'il ne peut pas atteindre le cerveau (en termes techniques, il ne peut pas traverser la barrière hématoencéphalique). L'effet du curare est un relâchement musculaire, les muscles ayant alors des difficultés à se contracter. Cela peut aller jusqu'à une paralysie complète. Cette paralysie musculaire entraîne, à fortes doses, un arrêt des muscles respiratoires, ce qui peut entraîner la mort. Cet effet de paralysie est parfois recherché. En effet, le curare (ou du moins des molécules dérivées) est utilisé lors des anesthésies générales, afin de décontracter totalement les muscles pour faciliter une chirurgie quelconque. Évidemment, cette anesthésie par le curare est complétée par une assistance respiratoire, pour compenser l'arrêt respiratoire.

La **nicotine**, au contraire d curare, agit aussi bien sur le cerveau que sur les autres organes. Les neurones sensibles à la nicotine sont essentiellement des neurones dopaminergiques, impliqués dans ce qu'on appelle le système de récompense(on l'abordera dans un chapitre ultérieur). Dans les grandes lignes, la nicotine induit une production supplémentaire de dopamine. L'effet est donc une légère euphorie, couplée à une sensation de plaisir. Un autre effet à court-terme sur le cerveau est son effet stimulant : il améliore la concentration et l'attention, du moins sur le court-terme. A plus long-terme, elle entraîne une dépendance, en lien avec son action sur les neurones dopaminergiques.



Récepteur nicotinique.

La plasticité synaptique

Les synapses ne sont pas fixes et peuvent se reconfigurer : de nouvelles synapses peuvent se créer, d'autres mourir, etc. De plus, l'efficacité de celle-ci à transmettre l'influx nerveux d'un neurone à un autre peut varier. Cette efficacité synaptique est la capacité d'un neurone présynaptique à déclencher un potentiel d'action dans le neurone postsynaptique, capacité qui dépend des deux neurones, mais aussi de la manière dont ils émettent ou reçoivent les neurotransmetteurs dans la fente synaptique. L'ensemble de ces phénomènes de modification de l'efficacité synaptique s'appelle la plasticité synaptique.

Plasticité à court terme

La plasticité à court terme influence l'efficacité des synapses, mais l'effet ne dure pas au-delà de la seconde ou de quelques minutes. Il existe plusieurs types de plasticité à court terme, qui se différencient par le neurone concerné, présynaptique ou postsynaptique, ainsi que par leur effet amplificateur ou inhibiteur sur l'excitabilité électrique du neurone.

La **dépression à court terme** est due au fait qu'après une forte activité synaptique répétée, il n'y a plus de vésicules synaptiques dans l'axone. Dans ces conditions, le neurone présynaptique émet de moins en moins de vésicules avec la succession des potentiels d'action. Dans ces conditions, la transmission synaptique est de plus en plus faible, le neurone présynaptique perdant sa capacité à déclencher des potentiels postsynaptiques excitateurs ou inhibiteurs.

La **facilitation à court terme** fait qu'un neurone postsynaptique a tendance à voir son excitabilité électrique augmenter après une salve de stimulations synaptiques. Si on le soumet à une succession d'émissions de neurotransmetteurs par le neurone présynaptique, le neurone postsynaptique devient de plus en plus sensible à chaque émission de neurotransmetteurs. Cela vient du fait que chaque stimulation antérieure a fait rentrer du calcium dans le neurone postsynaptique, calcium qui n'a pas eu le temps d'être éliminé.

La **potentialisation à court terme** et l'**augmentation à court terme** augmentent la quantité de neurotransmetteurs émis par le neurone présynaptique après quelques émissions. L'exact inverse de la dépression à court terme. Elles sont dues au fait que l'émission régulière de neurotransmetteur par le neurone présynaptique fait rentrer du calcium dans le neurone, favorisant de future fusion de vésicules : les prochains potentiels d'action feront fusionner plus de vésicules que les précédents, augmentant la quantité de neurotransmetteur émis. La différence entre potentialisation et augmentation tient dans les mécanismes moléculaires qui ont lieu dans le neurone. Cela se traduit par une échelle de temps différente : l'augmentation met à peine quelques secondes avant que les effets se fassent sentir, alors que la potentialisation met quelques minutes à se mettre en place.

Suivant les neurones pré et post synaptiques, la synapse fera intervenir les différents types de plasticité à des degrés divers. Ainsi, une synapse peut être dominée par les effets de la dépression, alors qu'une autre aura une facilitation qui domine les effets de la dépression. Les synapses dominées par la dépression tendent à ne pas laisser passer les trains de potentiels d'action à haute fréquence : si le neurone présynaptique émet des potentiels d'action à une fréquence élevée, la synapse se fatiguera vite et cessera de transmettre les potentiels d'action. Pour les synapses dominées par la facilitation, c'est l'inverse : elles

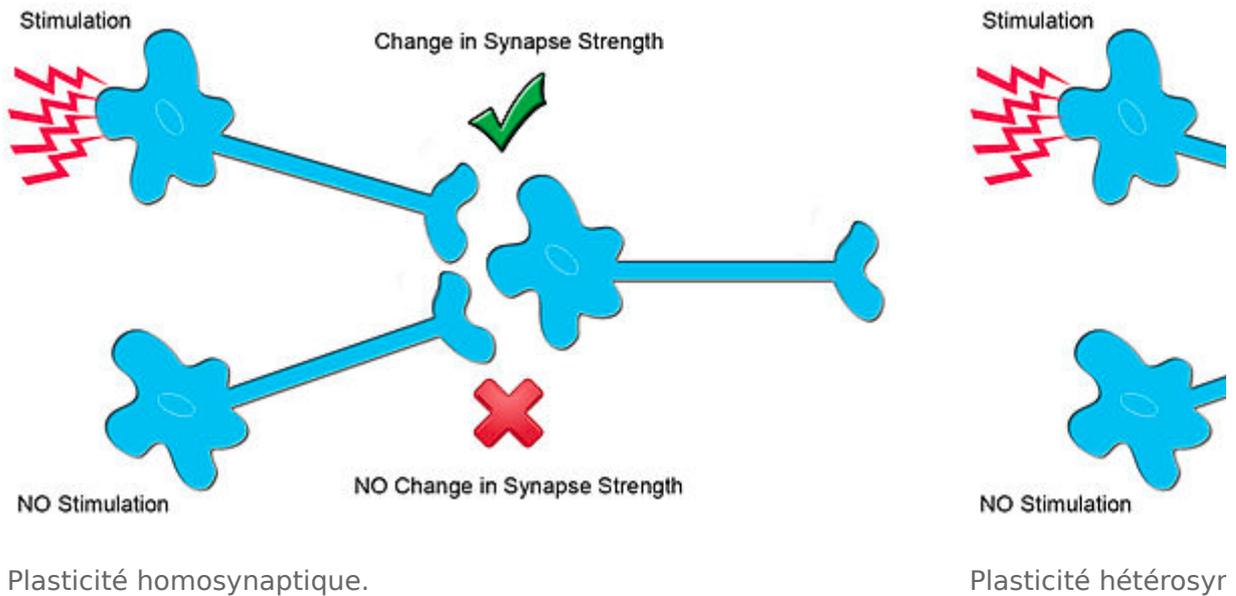
transmettent mieux les suites de potentiels d'action à haute fréquence : leur transmission sera facilitée par la haute fréquence de décharge, qui entrainera une facilitation/potentialisation/augmentation supérieure.

Plasticité à long terme

Au-delà de la plasticité à court terme, qui n'est pas durable, on trouve des modifications de l'efficacité synaptique qui durent plusieurs jours, mois, voire années, quand ce n'est pas définitif. Ces changements sont évidemment impliqués dans des processus comme l'apprentissage, la mémorisation, le développement, et tout ce qui permet au cerveau d'apprendre quelque chose de nouveau, de s'adapter au monde extérieur. Pour faire simple, la majorité des phénomènes de plasticité synaptique sont des variantes de ce que l'on appelle la **règle de Hebb** : si deux neurones émettent des influx nerveux à peu-prêt en même temps, la synapse qui les relie se renforce.

Généralement, ces formes de plasticité impliquent un ajout ou un retrait de récepteurs synaptiques sur la membrane des neurones. Ces variations du nombre de récepteurs proviennent de modifications dans la traduction des gènes du neurone en protéines : certains gènes s'exprimeront beaucoup plus qu'avant ou commenceront à être traduits en protéines une fois que l'effet de la plasticité a fait son effet. Cette modification sur l'ADN du neurone est déclenchée par une cascade de réactions chimiques qui commencent par l'activation de certains récepteurs synaptiques dans des conditions particulières. Il s'agit plus précisément de récepteurs couplés à des protéines G.

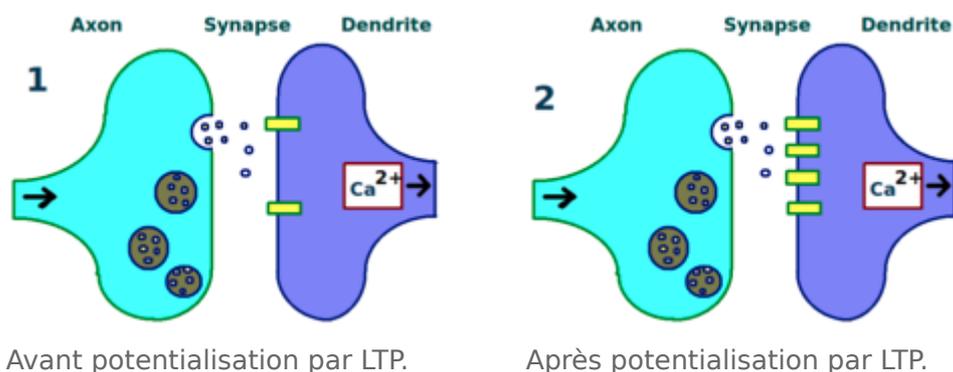
A ce stade, il faut faire la distinction entre **plasticité homosynaptique** et hétérosynaptique. Dans le premier cas, les modifications ne se propagent pas aux synapses proches. Ainsi, si deux neurones émettent des potentiels d'action en même temps, les autres neurones connectés sur le neurone postsynaptique ne sont pas touchés par la plasticité. Les autres neurones présynaptiques inactifs reliés au même neurone postsynaptique ne sont pas concernés par cette plasticité. Par contre, s'ils sont actifs, on observera un effet d'associativité : les autres neurones actifs liés au neurone postsynaptique verront leur efficacité synaptique augmenter. C'est simple à comprendre : le neurone postsynaptique ayant été préactivé par d'autres neurones, cette activité influencera la liaison avec les autres neurones présynaptiques activés en accord avec la règle de Hebb. La **plasticité hétérosynaptique** à long terme est simplement l'inverse de la plasticité homosynaptique : les modifications de l'efficacité synaptique se transfèrent aux autres neurones présynaptiques connectés au neurone postsynaptique, même s'ils sont inactifs.



Potentialisation et dépression à long terme

On connaît deux formes principales de plasticité homosynaptique : la **potentialisation à long terme** et la **dépression à long terme**. Dans les deux cas, ces deux plasticités se traduisent par un nombre accru ou diminué de récepteurs synaptique sur le neurone postsynaptique : des récepteurs sont ajoutés ou supprimés sur le neurone post-synaptique, le rendant plus ou moins sensible à de futures stimulations par les neurotransmetteurs. Si des récepteurs sont ajoutés, on a une potentialisation à long terme : le neurone deviendra de plus en plus sensible à de futures stimulations. Dans le cas contraire, on obtient une dépression à long terme : le neurone devient moins sensible vu qu'il y a moins de récepteurs. Dans les deux cas, la création de récepteurs ou leur destruction doit être activé par la réception de neurotransmetteurs. Les émissions de potentiel d'action à haute fréquence ont tendance à causer une potentialisation, alors que les émissions à faible fréquence déclenchent plus des dépressions à long terme.

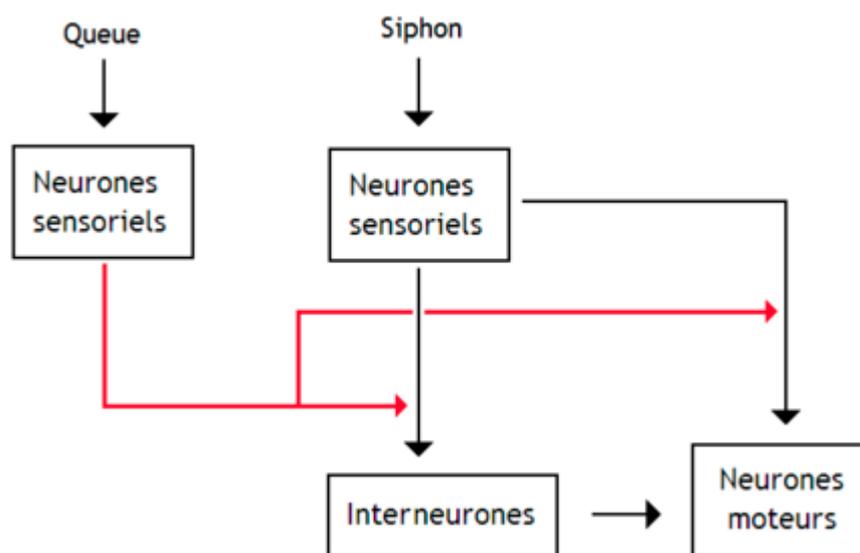
Dans le cas le plus étudié, cette forme de plasticité dépend des récepteurs NMDA. Un récepteur NMDA du glutamate doit s'activer et laisser rentrer du calcium dans la cellule. D'ordinaire, ce récepteur est bloqué et ne laisse pas entrer les ions : un ion magnésium se lie au récepteur sans pour autant l'ouvrir. Mais si la tension à la surface du neurone est trop importante (neurone déjà stimulé), l'ion magnésium dégage du pore, laissant entrer le canal ionique fonctionner normalement. La soudaine entrée de calcium favorise la production de récepteurs glutaminergiques AMPA et leur insertion dans la membrane du neurone. De plus, cela modifie la conformation des récepteurs AMPA, augmentant leur perméabilité au calcium de manière durable. Ces récepteurs permettent au calcium de pénétrer plus facilement le neurone. D'autres modifications, liées à la régulation de certains gènes, arrivent quelques temps plus tard, après un délai de quelques jours. On parle alors de potentialisation ou de dépression à long-terme tardive. Cela arrive de part l'action du calcium sur divers second messagers (l'enzyme PKA, notamment), qui vont activer certains gènes (plus précisément permettre leur expression).



Plasticité par modulation temporelle

A côté de ces deux formes basiques de plasticité, d'autres formes de plasticité existent, la plus commune étant la **plasticité par modulation temporelle**. Celle-ci prend en compte le fait qu'un des deux neurones émet avant l'autre. Si le neurone présynaptique émet un potentiel d'action avant le neurone postsynaptique, la synapse se renforce. Dans le cas contraire, la synapse s'affaiblit. Plus le temps entre les influx nerveux est long, moins l'effet renforçateur ou affaiblisseur sur la synapse est faible.

Plasticité hétérosynaptique à long terme



Voie réflexe du siphon - aplysie

Le cas le plus étudié à l'heure actuelle est celui d'un réflexe de l'aplysie, un petit animal très étudié dans les recherches sur les bases neurologiques de la mémoire. Ce réflexe peut être sensibilisé, c'est à dire que les réponses réflexes seront renforcées après la présentation d'une sensation (un stimulus) précise. Le réflexe étudié chez l'aplysie est celui de la rétractation du siphon, qui permet d'aspirer l'eau sous le ventre de l'animal : le ventre se contracte quand on appuie sur le siphon. Mais si on envoie un choc électrique sur la queue de l'animal, ce réflexe devient beaucoup plus fort qu'auparavant. Comme vous le voyez, les neurones

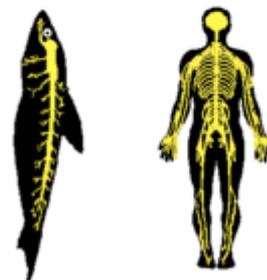
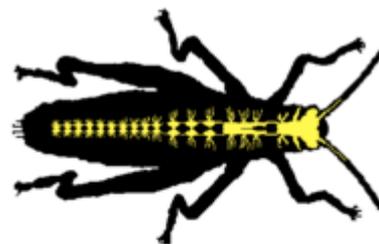
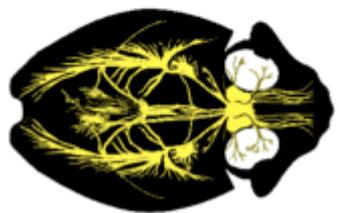
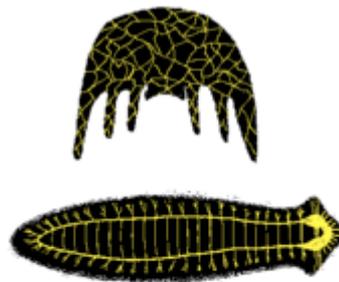
de la queue ont une synapse axone-axone (axoaxonique) avec les neurones sensoriels du siphon. Lorsque le neurone de la queue émet des potentiels d'action, ceux-ci seront transformés en sérotonine pour traverser la synapse. Cette sérotonine est captée par l'axone des interneurons et des neurones sensoriels du siphon et entraîne des modifications durables de la synapse du neurone du siphon : celle-ci libérera un plus grand nombre de neurotransmetteurs de façon durable, et transmettra donc plus facilement les potentiels d'action entre siphon et neurones moteurs. D'où la sensibilisation.

L'anatomie du système nerveux

Le système nerveux est l'ensemble des neurones et cellules gliales d'un organisme. Presque tous les animaux ont un système nerveux, à l'exception de quelques éponges ou d'animaux particulièrement peu évolués. Cela ne signifie cependant pas que tous les animaux ont un système nerveux identique, ou même similaire. Les invertébrés ont un système nerveux très différent de celui des vertébrés.

Le système nerveux des invertébrés

Chez les espèces relativement "simples", l'anatomie du système nerveux est facile à décrire : le système nerveux est juste une sorte de filet de neurones interconnectés entre eux, sans véritable organisation à grande échelle. Le faible nombre de neurones de ces organismes rend l'anatomie du système nerveux rudimentaire : pas de cerveau, ni de moelle épinière. Ce n'est qu'avec l'évolution que le système nerveux s'est vu obtenir une organisation plus évoluée, des prémises de la moelle épinière ou du cerveau étant présente chez certains vers planaires.



Système nerveux de divers animaux.

Réseaux nerveux des cnidaires

Le système nerveux le plus simple est apparu chez les premiers animaux marins : les éponges et méduses ont en effet un système nerveux relativement peu évolué. Ce système nerveux est juste composé d'un réseau de neurones interconnectés entre eux, sans présence de cerveau. Dans la plupart des cas, les neurones ne sont pas concentrés à des endroits précis, mais sont dispersés dans l'ensemble de l'animal. Cependant, certains animaux possèdent quelques **ganglions**, des amas de neurones bien distincts, qui communiquent entre eux. La position de ces neurones donne des indications sur leur fonctions. Par exemple, on trouve beaucoup de neurones sensoriels autour de la bouche ou sur les tentacules, tandis que les neurones moteurs sont plutôt situés à la base des tentacules ou de l'animal.

Les fonctions d'un tel système nerveux sont rudimentaires. Grâce à lui, les animaux ont un sens rudimentaire du toucher : ils peuvent réagir à la présence d'un autre animal ou d'une paroi rocheuse ou du sol. Ils peuvent aussi détecter des substances chimiques présentes dans l'eau de mer, ce qui leur permet de se nourrir plus facilement. Dans tous les cas, ces animaux n'ont pas de capacité d'apprentissage ou de cognition : ils ne font que réagir de manière automatique à un stimuli quelconque. Cela trahit le fait que ces animaux ont juste des neurones sensoriels, connectés à des neurones moteurs, avec éventuellement un très

faible nombre d'interneurones. L'organisation du système nerveux est génétiquement déterminée, avec assez peu de flexibilité environnementale.

Corde neurale des invertébrés

Les éponges, méduses et autres animaux du genre avaient la particularité d'être relativement symétriques, sans présence d'axes privilégiés. Tel n'est pas le cas des animaux bilatériens, qui sont séparés selon deux axes : un axe ventre/dos et un axe tête/queue. La quasi-totalité des animaux actuels, sauf les éponges, méduses et étoiles de mer, sont des bilatériens. L'homme en est un exemple : nous avons un plan de symétrie qui sépare le côté du ventre du côté du dos (axe avant/arrière) et un axe qui sépare la droite de la gauche. La présence de ces axes de symétrie a fait que le système nerveux s'est adapté à la forme de l'animal. C'est notamment chez les bilatériens qu'apparaît la **corde ventrale/dorsale**, une sorte de mini-moelle épinière. Celle-ci est une sorte de tige, formée d'axones et de neurones, qui possèdent plusieurs renflements (des ganglions). Elle se trouve soit dans le ventre de l'animal, soit dans son dos : on parle alors de corde ventrale ou dorsale.

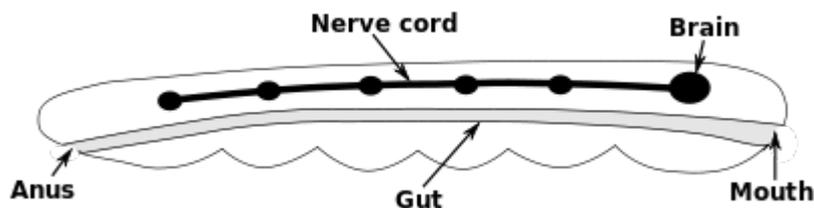


Illustration de la corde (ici dorsale) d'un animal bilatérien simple, un vers en l'occurrence.

Certains animaux ont un système nerveux légèrement plus complexe, les vers plats en étant un bon exemple. Ces animaux, comme leur nom l'indique, sont des vers qui ont une forme aplatie. Ce sont généralement des parasites (le ténia en étant un bon exemple). Ces vers ont un système nerveux dual, composé de ganglions reliés en deux "cordes", reliées entre elles par des "nerfs" horizontaux. La tête de l'animal contient des ganglions plus gros que les autres, reliés aux yeux de l'animal. Ces ganglions de la tête traitent les informations provenant des yeux, et commandent les autres ganglions. Ceux-ci se chargent alors de faire bouger l'animal, en contractant ses tissus. Les nerfs horizontaux (aussi appelés nerfs transverses) servent à rendre le mouvement de l'animal plus harmonieux : ils synchronisent les mouvements des deux côtés de l'animal.

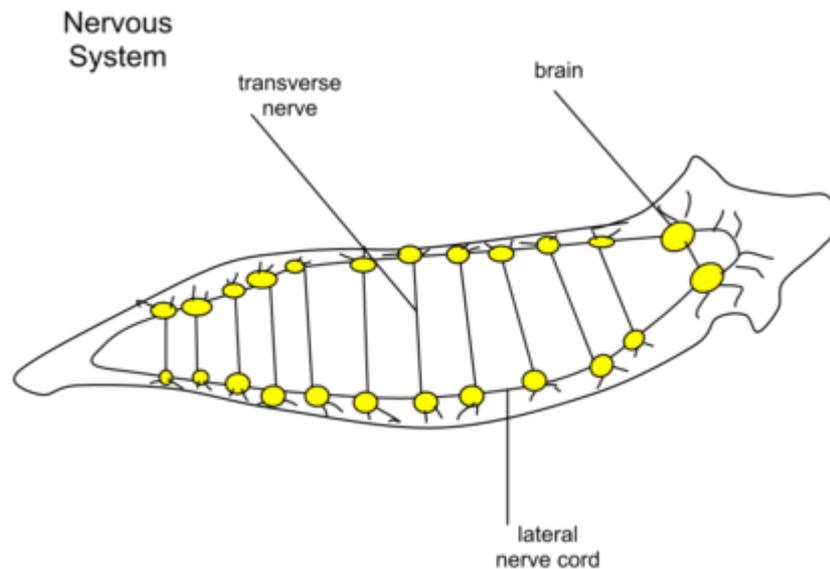
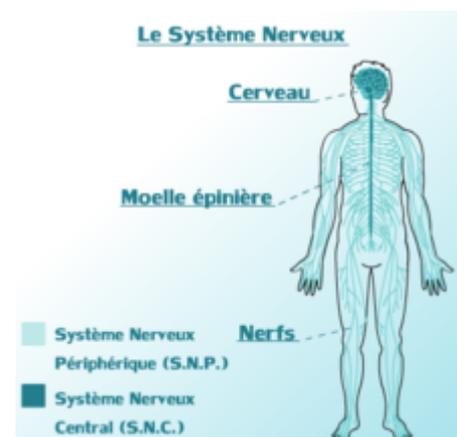


Illustration du système nerveux d'un vers plat.

Système nerveux des vertébrés

Ce n'est que sur des espèces plus évoluées que l'on observe l'apparition d'un véritable cerveau et d'une moelle épinière. Bizarrement, le cerveau est apparu avant la moelle épinière : de nombreux insectes ont un cerveau, mais possèdent une corde ventrale en lieu et place d'une véritable moelle épinière. Ce n'est que chez les vertébrés que la moelle épinière fait son apparition. La **moelle épinière** a plusieurs différences avec la corde neurale. Contrairement à cette dernière, la moelle épinière n'est pas composée de ganglions reliés entre eux par des nerfs, mais forme un gigantesque câble continu, contenant aussi bien des neurones que des axones. Les ganglions qui faisaient autrefois partie prenante de la corde neurale sont situés autour de la moelle épinière, et non à l'intérieur de celle-ci. Ils sont appelés les **ganglions spinaux**. L'organisation de la moelle épinière est aussi plus complexe que celle de la corde neurale, les neurones étant regroupés en couches superposées les unes sur les autres dans le sens ventral-dorsal. Il en est de même pour le **cerveau**, qui est loin d'être un gros ganglion.

Il est d'usage de regrouper le cerveau, la moelle épinière et la rétine dans un seul ensemble, appelé le **système nerveux central**, le reste étant appelé le **système nerveux périphérique**. Une telle dénomination n'est pas anodine. Elle trahit le rôle du système nerveux central, qui est d'intégrer les informations transmises par le système nerveux périphérique. Il traite les informations sensorielles qu'il reçoit et commande les neurones moteurs. Cela explique que le système nerveux central contient exclusivement des interneurons (sauf dans la rétine), alors que le système nerveux périphérique contient



Système Nerveux Central & Périphérique du corps Humain.

surtout des neurones sensoriels et moteurs. Ce dernier contient notamment de nombreux récepteurs, qui captent de la lumière (pour la vision), le son (pour l'ouïe), etc. Le cerveau est le centre de traitement principal, mais la moelle épinière a aussi un léger rôle de traitement. Elle prend notamment en charge la plupart des réflexes, et contrôle indirectement l'intensité de certaines sensations douloureuses. On rappelle que les cellules gliales du système nerveux central et périphériques ne sont pas exactement les mêmes : les oligodendrocytes du système nerveux central sont remplacés par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique, par exemple.

Les neurotransmetteurs utilisés dans le système nerveux central sont semblables à ceux du système nerveux périphérique, avec cependant quelques spécificités. Par exemple, le système nerveux périphérique moteur est très friand d'acétylcholine et de noradrénaline, là où le système nerveux central est surtout composé de neurones GABAergiques ou sensibles au glutamate. Plus de 70% des neurones du cerveau sont sensibles au glutamate, quand ils n'en émettent pas eux-même, les 20% restants étant surtout des interneurons inhibiteurs GABAergiques.

Pour résumer, le système nerveux des vertébrés est subdivisé en trois parties :

- Le **système nerveux central** comprenant :
 - le **cerveau**, localisé dans la tête ;
 - la **moelle épinière**, évolution de la corde neurale, localisée dans le dos ;
 - la **rétine** des yeux, qui est une extension du cerveau en-dehors de la boîte crânienne .
- Le **système nerveux périphérique**, dispersé dans l'ensemble de l'animal, qui comprend :
 - les **récepteurs sensoriels** qui captent les sensations ;
 - les **ganglions spinaux**, des ganglions qui servent de relais entre les récepteurs sensoriels et la moelle épinière ;
 - quelques autres structures assez diverses.

Les tissus de soutien

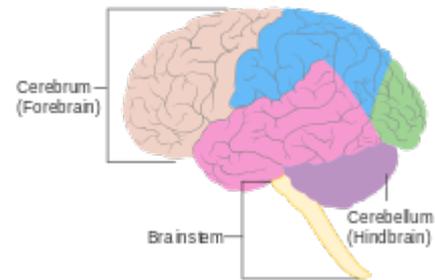
Le système nerveux central a la particularité d'être protégé par plusieurs tissus de soutien. Il est notamment entouré de plusieurs couches de tissus protecteurs : les **méninges**. Celles-ci forment une sorte d'enveloppe qui entoure le cerveau et la moelle épinière. Leur rôle principal est d'amortir les chocs que peut recevoir le cerveau ou la moelle épinière. Mais les méninges ont aussi des rôles secondaires : participer à l'immunité du système nerveux, apporter des nutriments aux neurones, éliminer les déchets du métabolisme neuronal, etc. Pour cela, les méninges contiennent un liquide, la liquide céphalorachidien, suffisamment visqueux pour amortir les chocs, mais suffisamment liquide pour transporter déchets et nutriments. Le système nerveux périphérique n'a pas de méninges ou de tissus de protection aussi développés. Ceci dit, les nerfs et ganglions sont souvent entouré d'une couche de lipides qui les séparent du reste du corps et assurent une légère protection. Mais il n'y a pas de liquide céphalorachidien ou d'autres tissus de protection.

Le cerveau

Chez les espèces qui en ont un, le cerveau est de loin la structure qui contient le plus de cellules, celle dont

la fonction est la plus importante. Il est d'usage de diviser le cerveau en trois : le cervelet, le tronc cérébral et le reste (appelé parfois « cerveau » ou forebrain en anglais).

- Le **cervelet** est une sorte de mini-cerveau posé sur le tronc cérébral, qui contient autant de neurones que le reste du cerveau ! Son rôle est essentiellement moteur : il corrige les mouvements fins, en corrigeant de potentielles erreurs de trajectoire. Lorsqu'il est endommagé, les mouvements sont maladroits, semblables à ceux d'une personne ivre. D'ailleurs, la démarche d'une personne ivre provient de l'action inhibitrice de l'alcool sur le cervelet.
- Le **tronc cérébral** se situe dans le prolongement de la moelle épinière, en-dessous des structures cérébrales plus complexes. Techniquement, il regroupe le myélocéphale, le métencéphale, le mésencéphale. Il n'a pas une fonction unique, mais prend en charge tout un ensemble de fonctions assez complexes. Pour simplifier, une bonne partie des fonctions de base, essentielles pour la survie, sont prises en charge par le tronc cérébral : olfaction, équilibre, rythme cardiaque, respiration, vomissements, etc.
- Le reste du **cerveau antérieur** regroupe à la fois le diencephale et le télencéphale. Il prend en charge tout le reste, qu'il s'agisse de fonctions de base (homéostasie au niveau de l'hypothalamus) que des fonctions intellectuelles de haut-niveau. Nous verrons dans quelques chapitres que le cerveau antérieur et le tronc cérébral sont eux-même subdivisés en plusieurs sections distinctes : 3 pour le tronc cérébral et 2 pour le cerveau antérieur.



Le cerveau antérieur, le cervelet et le tronc cérébral.

Le cerveau joue le rôle d'une sorte de centre de contrôle du corps, qui reçoit les informations sensorielles, les traite, et commande les muscles via la moelle épinière. Cette fonction motrice est primordiale pour la survie de beaucoup d'espèces, et quasiment tous les animaux suffisamment mobiles (reptiles, vertébrés, oiseaux) ont un cerveau digne de ce nom. Le cerveau contient de nombreuses aires différentes, que les scientifiques ont mis du temps à cartographier. Ces aires sont tellement nombreuses que trouver un plan d'organisation en se basant sur la fonction de chaque aire n'est pas quelque chose de facile. Dans le reste du cours, nous allons suivre l'approche basée sur le développement du cerveau, nettement plus facile à saisir. Pour le moment, nous allons juste dire que le cerveau est subdivisé en plusieurs structures anatomiques distinctes, là où un ganglion n'est qu'un amas de neurones sans structure interne.

Le cortex cérébral et médullaire

L'organisation du cerveau et de la moelle épinière sont similaires. On y trouve des ganglions comme chez les invertébrés, mais aussi une nouveauté qui ne faisait pas partie du système nerveux des invertébrés : des couches de neurones. Ces structures en couches se sont vu attribuer le nom de **cortex**. Le cortex de la moelle épinière porte le nom de cortex médullaire, tandis que celui du cerveau est appelé cortex cérébral. Il y a peu à dire sur le cortex médullaire (de la moelle épinière), qui sera vu plus en détail dans le chapitre sur la moelle épinière. Par contre, il y a beaucoup de choses à dire sur le cortex cérébral, qui compose une grande partie du cerveau antérieur. Ce dernier peut-être subdivisé en deux : le cortex cérébral et les structures sous-corticales. Les **structures sous-corticales** sont formées de noyaux, des amas de neurones qui ont chacun une fonction assez précise. Le **cortex cérébral** se trouve essentiellement à la surface du cerveau.

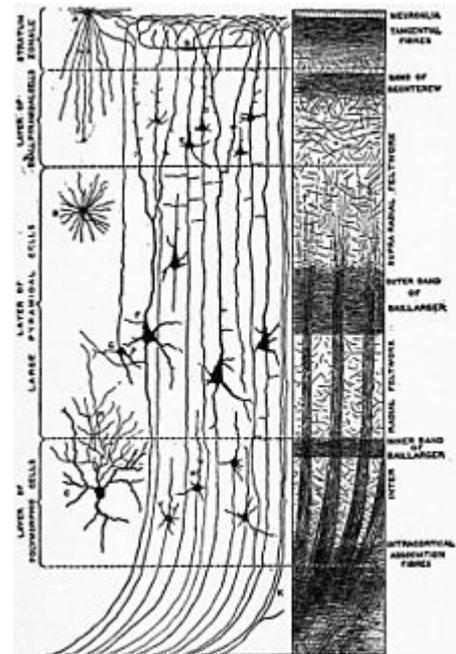
Sur les espèces les plus simples, le cortex cérébral est dit lisse : les couches du cortex ne sont pas plissées et ne forment pas de replis. C'est notamment ce qu'on observe chez les rats et souris. Mais chez les humains et les primates, la taille de la boîte crânienne est limitée : pour faire rentrer de plus en plus de neurones dans celle-ci, le cerveau a dû se plisser afin d'augmenter sa surface (et donc le nombre de neurone à nombre de couche égal). En conséquence, la surface du cerveau fait des replis et des creux : le cortex est dit plissé. Les plis sont nommés **gyrus**, alors que les creux entre les plis sont nommés des **sulcus** ou sillons. Pour les creux très marqués, on parle aussi de **scissures**, ou de fissures.

L'organisation en couches du cortex cérébral

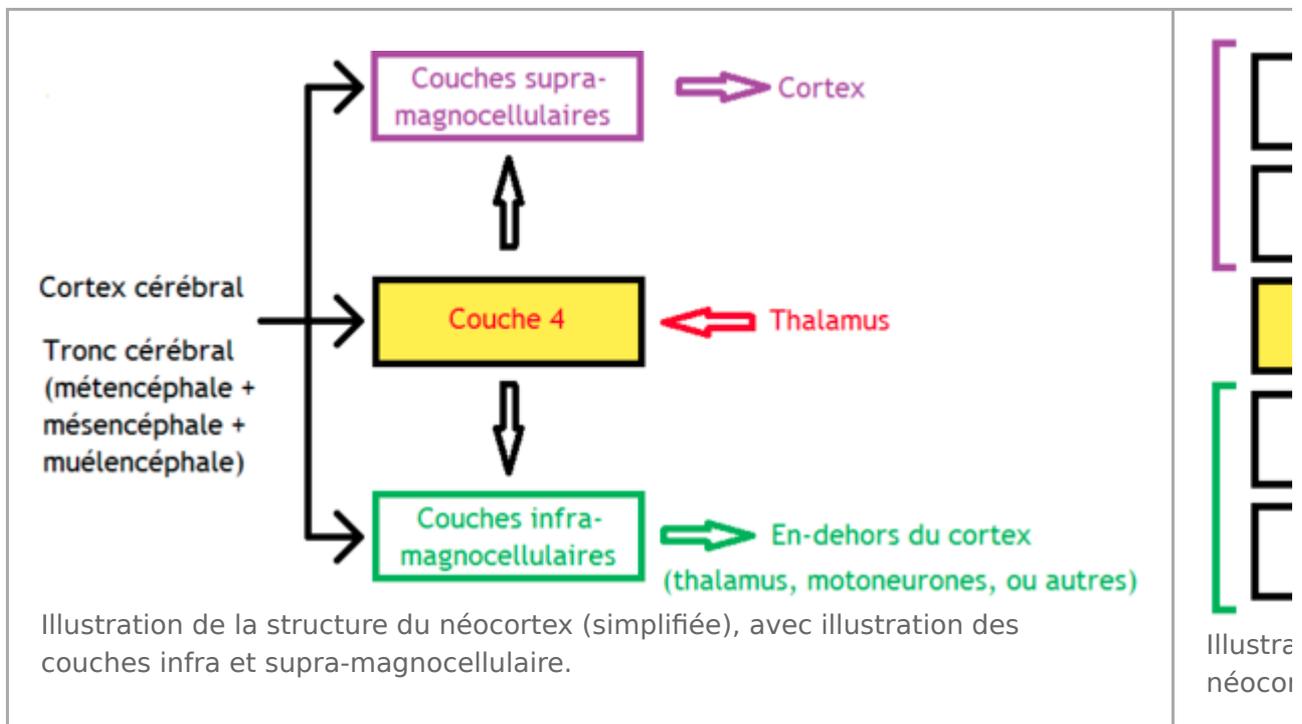
Le nombre de couches du cortex cérébral varie selon sa position sur le cerveau, ce qui permet de distinguer plusieurs types de cortex avec chacun un nombre de couches différent. On peut classer les cortex selon le nombre de couches de neurones qu'ils contiennent : le **néocortex** a 6 couches, l'**archicortex** en a 4 à 5 couches et le **paléocortex** se contente de 3 couches. Le néocortex est essentiellement composé de deux types de neurones : on trouve 20% de neurones inhibiteurs dont les neurones granulaires, et 80% de neurones pyramidaux. Le néocortex est composé de six couches :

- une couche moléculaire ;
- une couche granulaire externe, composée de neurones granulaires ;
- une couche pyramidale externe, composée de neurones pyramidaux ;
- une couche granulaire interne, composée de neurones granulaires et pyramidaux ;
- une couche pyramidale interne, composée de neurones pyramidaux ;
- une couche polymorphe.

Ces couches peuvent être rassemblées en deux ensembles, séparés par la quatrième couche. La **quatrième couche** a cela de particulier qu'elle est la seule à recevoir des afférences en provenance du thalamus. De plus, elle divise le reste du cortex en deux ensembles, qui se distinguent par la destination de leurs axones. Les couches 1 à 3 envoient des axones au néocortex, alors que les couches 5 à 6 envoient des axones en dehors du cortex, vers les structures sous-corticales, voire en dehors du cerveau (vers les motoneurones). Ainsi, on peut faire la différence entre les **couches supramagnocellulaires** (les couches 1 à 3) et les **couches inframagnocellulaires** (les couches 5 à 6). Les couches supramagnocellulaires envoient leurs axones sur toutes les autres couches, à l'exception de la sixième. Petite subtilité : les deux premières couches envoient leurs axones sur l'hémisphère ipsilatéral (de même côté), alors que la troisième envoie ses axones sur l'hémisphère controlatéral (de l'autre côté).



Le néocortex comprend 6 couches de neurones distinctes.



L'organisation en colonnes du cortex cérébral

Si le cortex cérébral a une organisation horizontale en couches, il a aussi une organisation verticale qui divise le cortex en colonnes de neurones. Ces colonnes de neurones sont appelées des **colonnes corticales** (cortical est l'adjectif pour parler du cortex). Ces colonnes corticales ont une fonction encore mal comprise, mais les scientifiques savent aussi pas mal de choses à leur sujet. On sait que les neurones d'une colonne réagissent aux même stimulus. L'exemple le plus classique est de loin les colonnes du cortex visuel. On a depuis longtemps observé que les neurones visuels d'une même colonne vont réagir quand on présente un stimulus visuel à un endroit précis sur la rétine. Si on plonge une électrode à la verticale dans le cortex visuel primaire à des profondeurs différentes, on s'aperçoit que toutes les cellules rencontrées sur le chemin de l'électrode émettent des potentiels d'action quand une stimulation bien précise est présentée au sujet. Par exemple, elles émettent quand le champ récepteur voit une barre lumineuse présentée avec un certain angle. D'autres colonnes, localisées ailleurs dans le cortex visuel, sont sensibles à la couleur ou la distance de l'objet présenté. Mais le cortex visuel n'est pas le seul à avoir des colonnes corticales, et on en trouve aussi dans le cortex auditif ou le cortex tactile (somatosensoriel).

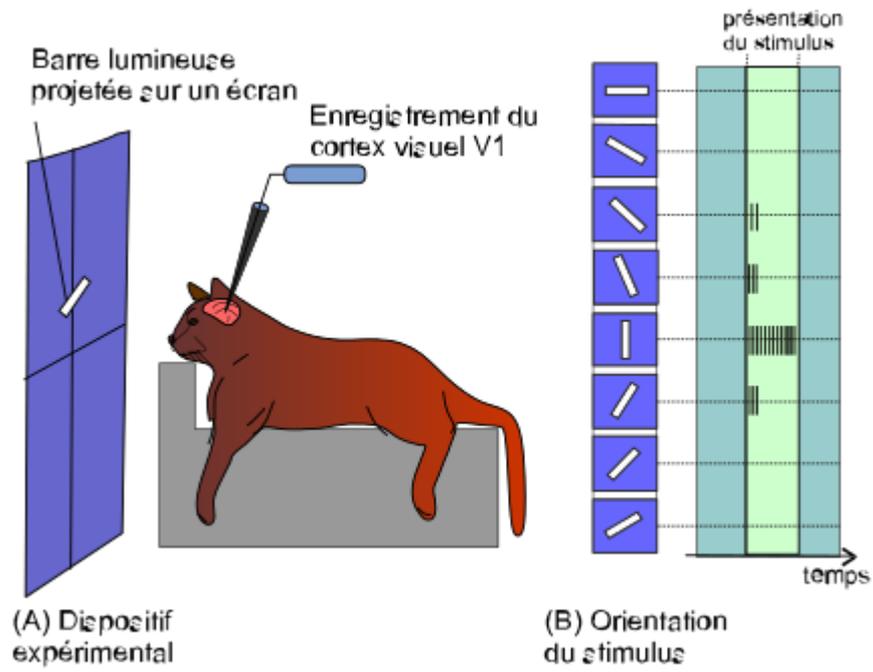
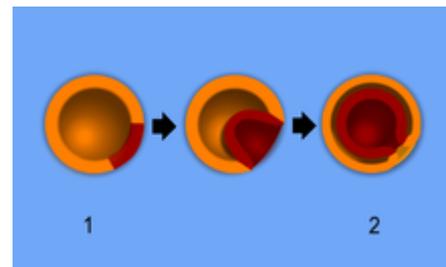


Illustration de la sensibilité d'une colonne corticale à un stimulus précis, ici des barres penchées.

Le développement du système nerveux

Nous allons commencer l'abord du développement du système nerveux après que l'ovule soit fécondé. Celui-ci commence alors à se diviser de plus en plus, passant d'une cellule à 2, puis 4, et ainsi de suite jusqu'à 64 : à ce stade l'embryon est ce qu'on appelle une morula, un simple amas de cellules. Par la suite, ces cellules s'organisent : elles forment une couche de cellules qui entoure une sphère pleine d'eau, le blastocyte. Ensuite, le blastocyte s'invagine vers l'intérieur, ce qui fait que le blastocyte se retrouve avec deux couches : l'endoderme à la surface de la sphère et l'ectoderme à l'intérieur. Entre les deux couches, on trouve un vide qui évoluera en se remplissant de cellules : le mésoderme.



Gastrulation.

Neurulation

C'est à ce moment que se forme la première ébauche de système nerveux, via un processus dit de **neurulation**. Pour commencer, le système nerveux va tout d'abord prendre la forme d'une **plaque neurale**. Celle-ci est simplement une portion de l'ectoderme localisée à l'endroit où la colonne vertébrale se situera une fois l'embryon grandit. Une fois mise en place, cette plaque va diminuer d'épaisseur. C'est à ce moment que les cellules commencent à se transformer en neurones et cellules neuronales. Une fois cet amincissement terminé, l'ensemble forme une **gouttière neurale**, entourée par des **crêtes neurales**. Enfin, en guise de troisième étape, la gouttière se plie sur elle-même au point que les deux crêtes se soudent les unes aux autres. La plaque neurale se referme sur elle-même, et forme un tube : le **tube neural**. Le tube neural et la crête neurale donneront naissance à deux subdivisions différentes du système nerveux. Le premier donne naissance au système nerveux central à savoir le cerveau et à la moelle épinière. Il est appelé ainsi parce qu'il communique avec la quasi-totalité du corps. Il reçoit des sensations de tout le corps, et commande la majorité des muscles. Les neurones de la crête neurale vont se regrouper pour former le système nerveux périphérique, à savoir les nerfs et ganglions spinaux.

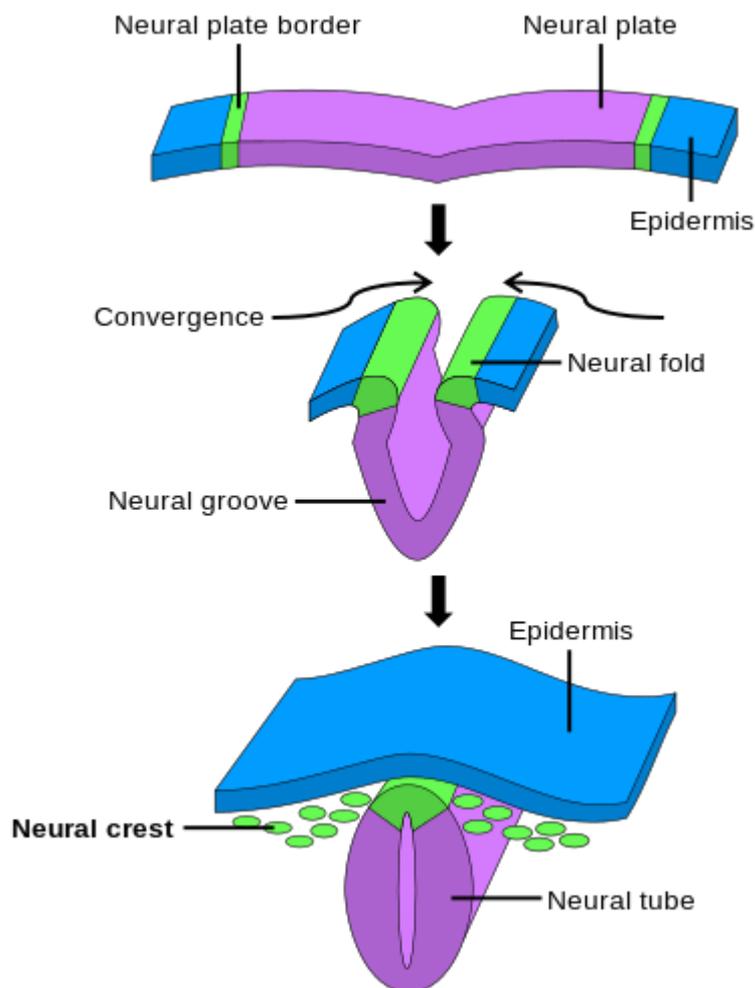


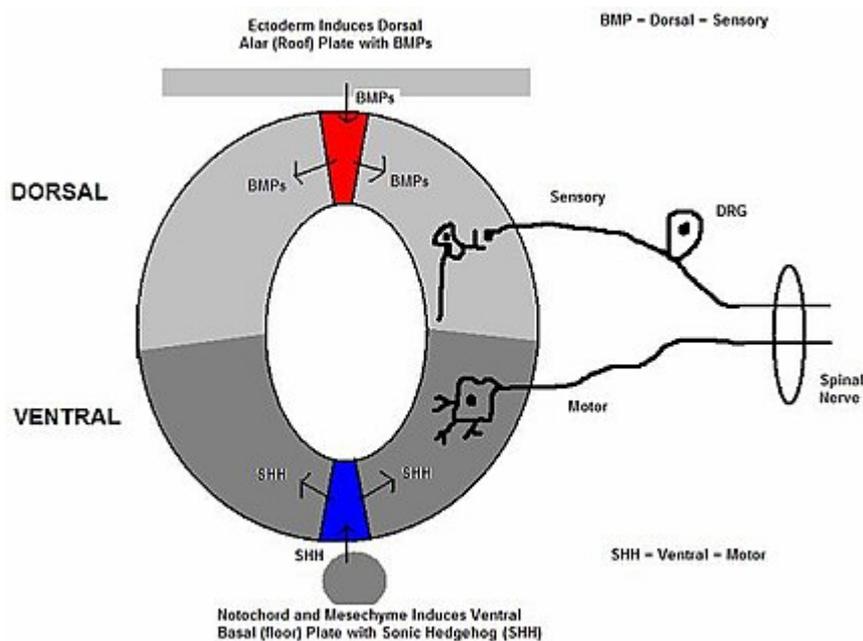
Illustration des trois étapes de la neurulation.

Comme on vient de le voir, les cellules de la plaque neurale sont des cellules de l'ectoderme, qui est censé se transformer en épiderme (la peau) lors du développement. Mais les cellules de la plaque neurale ne se transforment pas en cellules de peau, mais en neurones et cellules gliales. Cette spécialisation est gouvernée par la présence ou l'absence de substances chimiques dans le tissu en cours de développement, ces dernières étant appelées des **facteurs de différenciation**. Dans l'ectoderme, ces facteurs de différenciation poussent les cellules à se transformer en cellules de peau. Mais dans la plaque neurale, d'autres facteurs de différenciation sont produits. Ceux-ci inhibent l'effet des facteurs produit dans le reste de l'ectoderme, annulant leur effet. C'est ainsi que les cellules, non-forcées à se spécialiser en cellules de peau, se développent comme s'il n'y avait pas d'influence extérieure. Le résultat est que ces cellules deviennent des neurones et des cellules gliales. Ainsi, le destin d'une cellule d'ectoderme est de devenir une cellule nerveuse, ce qui n'arrive que si certains facteurs de croissance sont inhibés.

Régionalisation

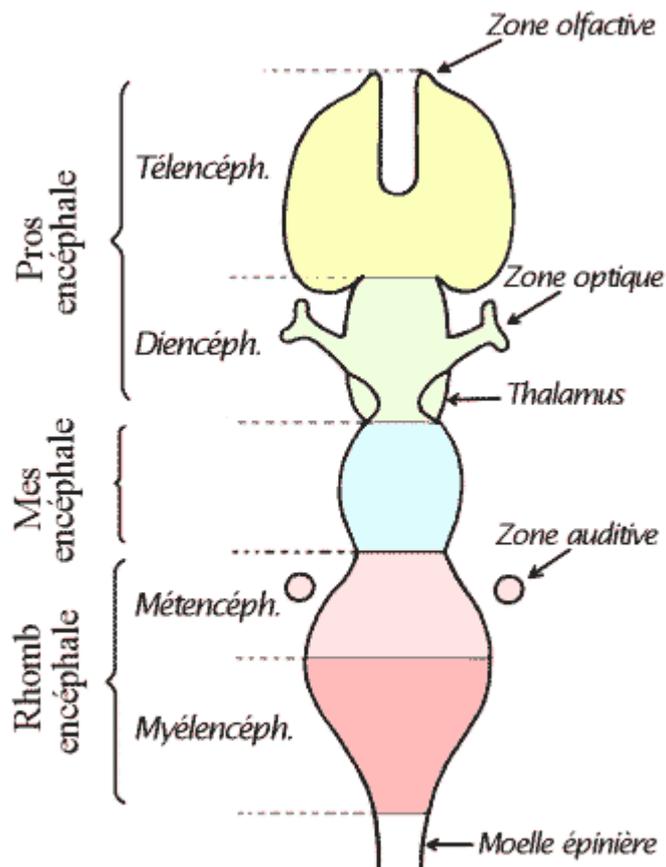
Si on regarde le tube neural en coupe-section, on voit qu'il se subdivise en au moins sections : une section dorsale et une section ventrale, aussi appelées plaques alaires et plaques basales. Les neurones de la section ventrale évoluent en motoneurones, ce qui fait que cette section devient un centre purement moteur. Par contre, la section dorsale voit ses neurones évoluer en neurones sensoriels, rendant cette

section purement sensitive. Entre les deux, on trouve une fine zone intermédiaire chargée des sensations et de la motricité viscérale (interne), qui se divise en deux couches respectivement motrices et sensorielles. Cette organisation sera conservée dans la moelle épinière (dans sa substance grise, plus précisément), comme nous le verrons dans quelques chapitres. Cependant, cette subdivision ne résistera pas dans le cerveau, quoiqu'on en retrouve quelques traces dans le tronc cérébral.



Coupe-section du tube neural en développement.

Par la suite, le tube neural va se différencier entre cerveau et moelle épinière. La partie la plus proche de ce qui deviendra la tête grossit progressivement. Elle forme trois vésicules, qui se séparent elles-mêmes en cinq structures, le tout étant illustré dans le schéma ci-dessous. Ces cinq structures restent en place durant toute la vie du cerveau. C'est la raison pour laquelle l'anatomie du cerveau, que nous aborderons plus loin, est essentiellement structurée autour de ces cinq subdivisions.



F56

Système nerveux embryonnaire

Développement cérébral

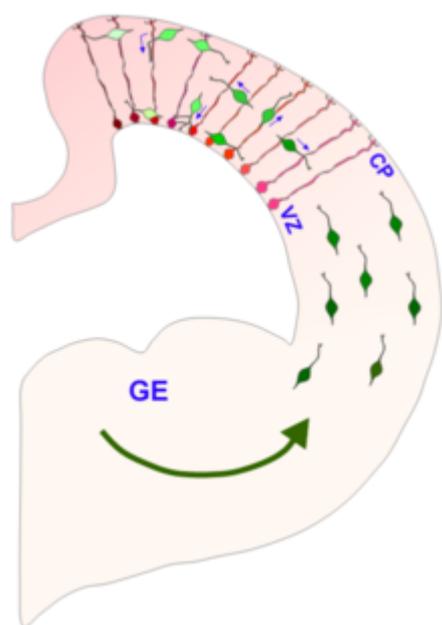
Une fois l'étape de régionalisation terminée, le cerveau va continuer à se développer. Divers processus vont se mettre en place et modifier la forme du cerveau, la position des neurones, et la quantité de synapses. Ces processus portent les noms de neurogenèse, de migration, de gyrification et de synaptogenèse.

Neurogenèse

En premier lieu, les cellules du tube neural vont se spécialiser. Après la régionalisation, ces cellules sont toutes des cellules précurseur, qui ne sont ni des neurones ni des cellules gliales. Ces cellules précurseur vont progressivement se spécialiser pour devenir des neurones, des astrocytes ou des oligodendrocytes. Cette **spécialisation** a lieu en plusieurs étapes, les cellules précurseur se transformant en neuroblastes, puis en neurones ou cellules gliales. La production de cellules neurales est généralement très intense lors de cette étape, avec un pic de 250 000 neurones créés par secondes au paroxysme. Mais cela ne dure qu'un temps, la production de neurones finissant par s'arrêter dans la quasi-totalité du cerveau. C'est ainsi que les neurones d'un adulte ne se régénèrent pas, sauf dans quelques régions cérébrales qui font exception à la règle.

Migration

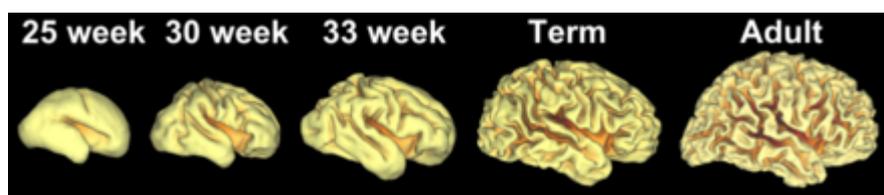
Une fois ces neurones et cellules gliales formés, ceux-ci vont devoir se déplacer jusqu'à leur position finale dans le système nerveux. Cette **migration** va faire migrer les cellules de la crête neurale dans des ganglions spinaux et le système nerveux périphérique. Sur leur chemin, les cellules vont être soumises à différentes substances chimiques, qui les forceront à se spécialiser en récepteur sensoriel, en neurone de ganglion spinal, etc. Les cellules de la crête neurale vont donc donner naissance au système nerveux périphérique en se déplaçant. Dans le système nerveux central, le processus sera nettement plus compliqué. Dans ce dernier, les neurones vont se déplacer sur des rails, qui les guideront vers leur destination. Ces rails sont des excroissances provenant de cellules gliales en forme de T. Les neurones vont s'accoler sur la barre verticale de ce T et remonter progressivement jusqu'à leur position finale. Le résultat de cette migration est une structuration en couches de neurones, qui donne naissance au **cortex cérébral**.



Migration des neurones dans le système nerveux central.

Gyrification

Par la suite, les gyrus, les replis du cerveau en circonvolutions, s'installent progressivement lors du développement. Le cerveau d'un fœtus est ainsi plat dans les premières semaines après sa formation, le cerveau se repliant progressivement avec le temps avec l'augmentation de sa taille. Ce développement des circonvolutions est appelé la **gyrification**.



Processus de gyrification.

Synaptogenèse

Après l'étape de migration, les neurones sont à leur position définitive. Les synapses peuvent alors se former. Chaque neurone va former un ou plusieurs axones, qui s'étendront progressivement. Chaque axone se déplacera et sera guidé vers sa cible finale par divers gradients chimiques. Le processus final donne naissance à un grand nombre de synapses, le nombre maximal de synapses étant atteint vers 2 ans. Mais beaucoup de ces synapses sont des synapses "inutiles". Divers processus liés à la plasticité synaptique vont alors sélectionner les synapses les plus "utiles", les autres périssant. Ainsi, le nombre de synapse diminue rapidement après 2 ans, avant de se stabiliser. Mais la formation de nouvelles synapses est toujours possible, à tout âge, sous certaines conditions.

Mais outre l'augmentation du nombre de synapses, l'efficacité des synapses existantes va aussi augmenter. Les axones vont progressivement se recouvrir d'une gaine de myéline, fabriquée par les oligodendrocytes. Ce processus de myélinisation se poursuit durant l'enfance et l'adolescence. Il commence d'abord par se faire sentir dans les zones situées à l'arrière du cerveau, pour finir sur les zones situées sous le front. On estime que ce processus se poursuit jusqu'à la fin de l'adolescence, voire jusqu'au début de l'âge adulte.



Maturation du cerveau de 8 à 14 ans.

Maladies liées au développement

Des perturbations dans le développement peuvent causer des malformations plus ou moins graves pour l'enfant à naître. La plupart entraînent un retard mental, voire la mort du fœtus. Cela peut arriver si le fœtus est porteur de mutations génétiques particulières, ou si la mère consomme certaines substances. Par exemple, un excès de vitamine A peut empêcher la fermeture du tube neural, entraînant des malformations nommées spina bifida et anencéphalie, de même que l'absorption de certains médicaments (le valproate de sodium ou dépakine). Un autre exemple pourrait être l'absorption d'alcool par la mère, qui entraîne des malformations à l'étape de neurulation. Il est cependant possible d'éviter de telles malformations par la consommation de vitamines B9 et B12 par la mère.

Anencéphalie

L'**anencéphalie** se caractérise par l'absence totale de cerveau et des os du crâne. Plus précisément, c'est le prosencéphale qui manque, le reste du cerveau restant dans la plupart des cas. Les patients atteints n'ont pas les aires cérébrales liées à la pensée, sont sourds, aveugles et insensibles à la douleur. La durée de vie des patients est très faible, limitée à quelques jours, rarement plus de quelques semaines. Elle est causée par un défaut de fermeture du tube neural du côté du cerveau (antérieur).

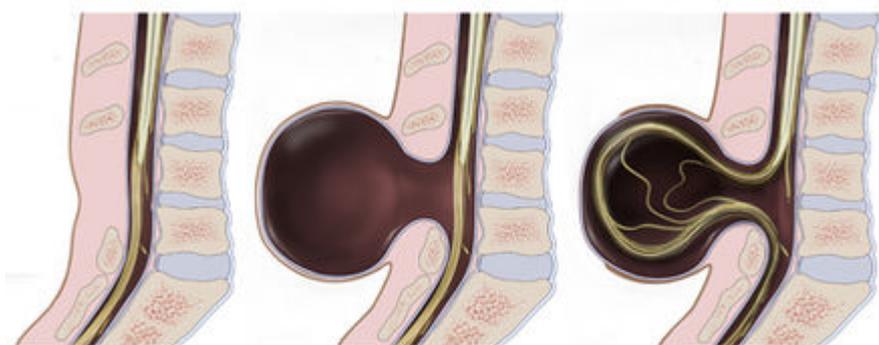
Spina Bifida

Si la non-fermeture du tube neural du côté du cerveau a des conséquences graves, la non-fermeture de

l'autre côté a des conséquences moins graves, bien que pathologiques. Cela entraîne une maladie nommée **spina bifida**, une malformation des méninges et/ou de la moelle épinière. Il en existe trois formes, qui vont de la plus bénigne à des formes plus graves. La forme la moins grave est appelée spina bifida occulta, sans protrusion des méninges et de la moelle épinière hors des vertèbres. La moelle épinière n'est juste pas totalement entourée par les vertèbres, ce qui entraîne un défaut de protection. Elle est souvent asymptomatique. La forme suivante est le myéloméningocèle, où les méninges sont déformées et forment un petit sac visible dans le dos, mais où la moelle épinière est bien droite. Plus rarement, la moelle épinière est aussi déformée et fait saillie dans le sac méningé : on parle de Spina bifida à moelle ouverte. Cette maladie fait que le fœtus n'est pas viable.



Illustration de l'aspect d'un bébé anencéphalique.



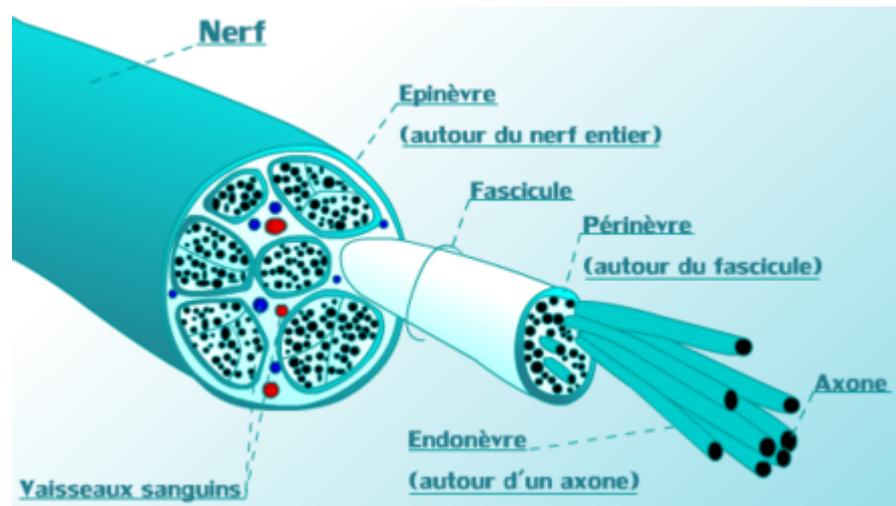
Spina bifida occulta

Meningocele

Myelomeningocele

Types de Spina Bifida.

Les nerfs et la jonction neuromusculaire



Section d'un nerf.

Le **système nerveux périphérique** est composé des nerfs et des noyaux de neurones qui leur donnent naissance. Pour simplifier, un **nerf** est un paquet d'axones entourés par une pellicule protectrice, l'endonèvre. Plusieurs axones s'assemblent et s'enveloppent d'une pellicule, le périnèvre, pour former ce qu'on appelle un fascicule. Ces fascicules sont regroupés avec des vaisseaux sanguins et entouré par une autre pellicule, l'épinèvre, pour former un nerf. Les nerfs sensoriels, et tout axone sensoriel, ont un diamètre qui varie suivant le type d'informations à transporter. En effet, plus un axone est gros, plus il transmet vite l'influx nerveux : plus une information doit être transmise vite, plus le diamètre de l'axone sera gros. Ainsi, les sensations douloureuses sont transmises par des axones plus longs que ceux qui transmettent les informations sonores.

Nerfs crâniens et spinaux

Il existe deux grands types de nerfs périphériques :

- les nerfs spinaux qui sortent de la moelle épinière ;
- les nerfs crâniens qui sortent directement du cerveau ou du tronc cérébral.

Nerfs crâniens

Les **nerfs crâniens** sont au nombre de 12. Ils sont nommés ainsi parce qu'ils servent essentiellement pour la sensibilité ou la motricité du visage, de la mâchoire, et du crâne. Les corps cellulaires d'où proviennent les axones de ces nerfs sont localisés dans des ganglions localisés dans le cerveau ou dans le visage. Les scientifiques classifient les nerfs crâniens en plusieurs types, assez arbitraires, il faut l'admettre. En premier lieu, ils font la différence entre les nerfs sensitifs, moteurs en mixtes : les premiers transmettent des informations sensorielles, les seconds des commandes motrices et les derniers font les deux. On trouve en détail : 3 nerfs purement sensoriels, 5 purement moteurs, et 4 mixtes. D'autres

classifications existent, mais nous les verrons dans le chapitre sur le tronc cérébral, quand nous aborderons les nerfs crâniens.

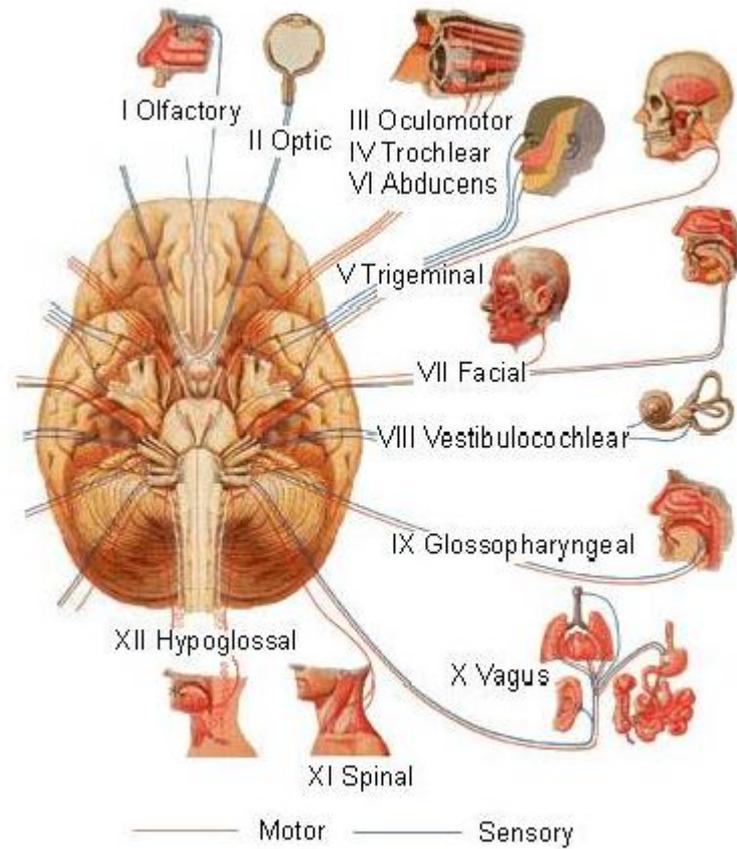


Illustration des différents nerfs crâniens.

Nom	Sensitif/moteur	Description
Nerf olfactif	Sensitif	Odorats
Nerf optique	Sensitif	Vision
Nerf cochléovestibulaire	Sensitif	Audition et sens de l'équilibre
Nerf oculomoteur commun	Moteur	Mouvement des yeux, dilatation de la pupille, fermeture des paupières
Nerf pathétique	Moteur	
Nerf oculomoteur externe	Moteur	
Nerf accessoire	Moteur	Muscle de la nuque et des épaules
Nerf hypoglosse	Moteur	Mouvement de la langue
Nerf trijumeau	Mixte	Sensibilité de la face et de la bouche, commande des muscles masticateurs
Nerf facial	Mixte	Expression faciale, sensibilité de l'arrière de la langue, glandes salivaires et lacrymales
Nerf glossopharyngien	Mixte	Sensibilité du pharynx et de l'avant de la langue, commande des récepteurs de pression dans la carotide
Nerf vague	Mixte	Commande du tube digestif et du cœur, sensibilité du pharynx, commande de la déglutition et des cordes vocales

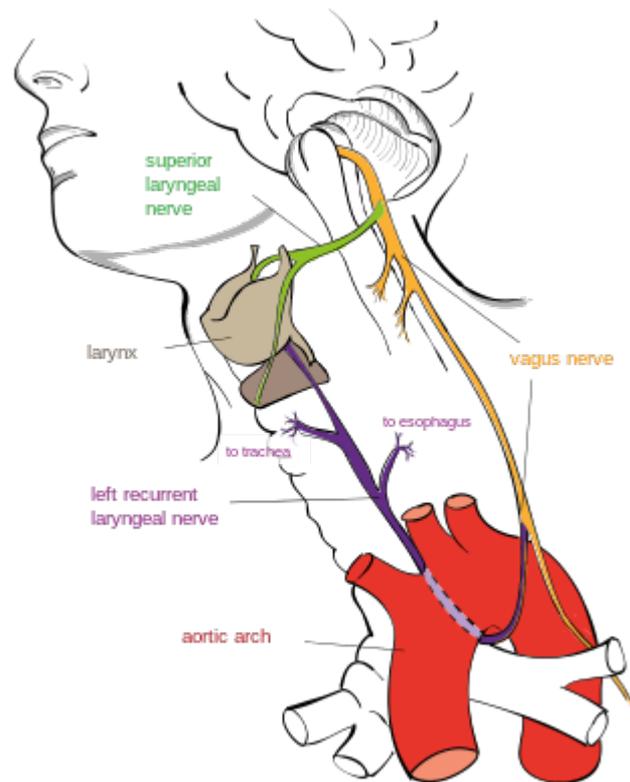
Le **nerf cochléovestibulaire** est un nerf sensoriel qui transmet l'audition et l'équilibre. Toute maladie de ce nerf entraîne une surdité du côté de la lésion, ainsi que des vertiges. La plus connue étant certainement le neurinome acoustique, une tumeur bénigne formée par la prolifération de cellules de Schwann.

Le **nerf hypoglosse** commande les muscles de la langue.

Les **nerfs trochléaire, oculomoteur commun** et **oculomoteur externe** commandent les mouvements des yeux. Nous en parlerons plus en détail dans le chapitre sur la motricité oculaire, par souci de clarté.

Le **nerf vague** est certainement un des plus connus, avec le trijumeau. Ce nerf vague est connu pour innerver le cœur, d'où son rôle sur le contrôle du rythme cardiaque (et son implication probable dans certaines morts subites). Toute stimulation du nerf vague provoque la libération d'acétylcholine au niveau du cœur, ce qui réduit le rythme cardiaque. C'est d'ailleurs la cause de malaises, appelés malaises vagues (vagal => vague). Ceux-ci se produisent quand le système nerveux autonome défaille temporairement : le nerf vague va alors mal contrôler le rythme cardiaque, ce qui peut causer une syncope. Moins connue est l'innervation du larynx, de la trachée et de l'œsophage. Ce nerf, émis à la base du cerveau, descend en direction du cœur. Une première branche du nerf (en vert dans le schéma plus bas) innerve directement le larynx, ce qui permet de commander la phonation. Après cette première branche, le nerf vague poursuit directement en direction du cœur. Une seconde branche du nerf va passer sous l'aorte, remonter, et innerver l'œsophage et la trachée.

Cependant, le nerf vague ne fait pas qu'innervé le corps, mais il innervé aussi le cerveau. Près de 80% des fibres du nerf vague atterrissent dans le cerveau, principalement au niveau du tronc cérébral. Cette innervation a son importance, au point qu'elle a des applications médicales dans le traitement de l'épilepsie ou de la dépression. La stimulation du nerf vague est une de ces applications. Elle consiste à stimuler électriquement le nerf vague, afin de stimuler certaines régions cérébrales. La stimulation est réalisée par une sorte de "pacemaker" placé autour ou à proximité du nerf vague, qui envoie un très faible courant à intervalle régulier dans le nerf vague. Cette technique est autorisée dans certains cas graves d'épilepsie ou de dépression résistantes aux médicaments. Ses effets secondaires sont compatibles avec ce qui a été dit précédemment : un ralentissement assez faible du rythme cardiaque chez certains patients, quelques modifications transitoires de la voix, etc.



Nerf vague.

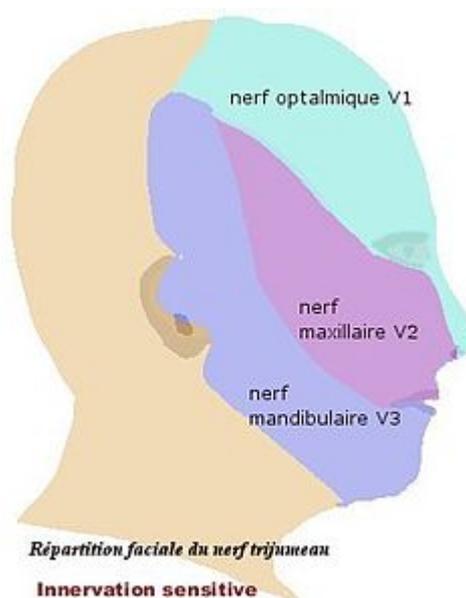
Le **nerf facial** prend naissance dans le ganglion géniculé, et se propage vers les muscles et glandes du visage. Il innervé notamment les muscles de la bouche, du menton et du front. Mais son rôle ne s'arrête pas là. Le nerf facial innervé les glandes lacrymales et salivaires : il régule la production de salive et de larmes. Il contient aussi des axones liés à la perception du goût. Plus étrange, il innervé aussi le muscle stapédien, un muscle attaché au tympan. On peut se souvenir de ces différents rôles à partir des déficits nés d'une lésion de ce nerf. Lorsque le nerf facial dysfonctionne, le patient est naturellement paralysé du visage, marquée par une déviation de la bouche, une chute des paupières. Et c'est sans compter qu'il perd la sensation du goût, émet des larmes et salive plus que la normale, entend les sons comme s'ils étaient nettement plus forts. La maladie qui exprime le mieux ce syndrome est la **paralysie de Bell**, une maladie supposée provenir d'une infection virale liée à l'herpès. Celle-ci se traite assez bien avec une corticothérapie, les symptômes régressant en moins de 24 heures, rarement plus.

Le **nerf trijumeau** est un nerf qui innervé le visage, qui est certainement connu de ceux qui se sont un jour intéressés à la médecine. Toute lésion de ce nerf entraîne une névralgie du trijumeau, un syndrome qui comprend de violentes douleurs au visage, accompagnées de picotements ou de sensations de décharges électriques sur le visage. Si la lésion va jusqu'à sectionner le nerf trijumeau, la sensibilité du visage disparaît, et il peut apparaître une paralysie du visage et des muscles de la mâchoire. Le nerf du trijumeau naît dans un ganglion : le ganglion de Gasser. Le trijumeau est la réunion de trois nerfs : le nerf ophtalmique (V1), le nerf maxillaire (V2) et le nerf mandibulaire (V3). Les deux premiers sont des nerfs sensitifs, le dernier étant à la fois moteur et sensitif. Ces trois nerfs innervent des territoires distincts du

visage, qui sont illustrés dans le schéma ci-dessous.



Paralysie de Bell, illustration stylisée.



Innervation du visage par les nerfs trigéminaux.

Nerfs spinaux

Les **nerfs spinaux** sont au nombre de 62, soit 31 paires de nerfs spinaux : il y a une paire par segment de la moelle épinière. Ces nerfs spinaux sont des regroupements d'axones, le neurone générant ces axones étant situé dans le système nerveux périphérique ou dans la moelle épinière, voire le cerveau. Pour les neurones sensoriels, ce corps cellulaire est situé non pas dans la moelle épinière, mais à l'extérieur de celle-ci, dans des **ganglions spinaux** situés non loin de la moelle épinière. De chaque côté de la moelle épinière, deux nerfs innervent un segment de la moelle épinière : un nerf sensitif provenant du ganglion spinal non loin, et un nerf moteur qui sort de la moelle épinière. Les deux nerfs sont appelés des **racines spinales** : la racine dorsale est le nerf sensoriel, alors que la racine ventrale est le nerf moteur (rappelons que les cornes dorsales et ventrales sont respectivement sensorielles et motrices). Ces deux nerfs vont se regrouper ensemble pour donner le **nerf spinal** proprement dit. Les nerfs spinaux se ramifient progressivement en nerfs plus petits, la première ramification divisant le nerf spinal en deux sous-nerfs : un nerf dorsal qui innerve le dos, et un nerf ventral qui innerve le

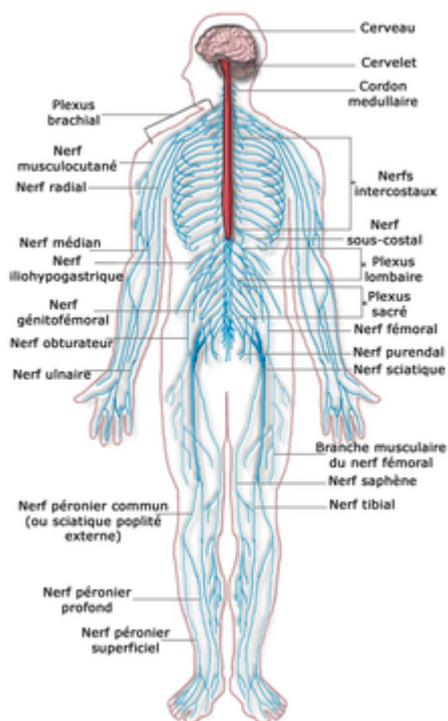
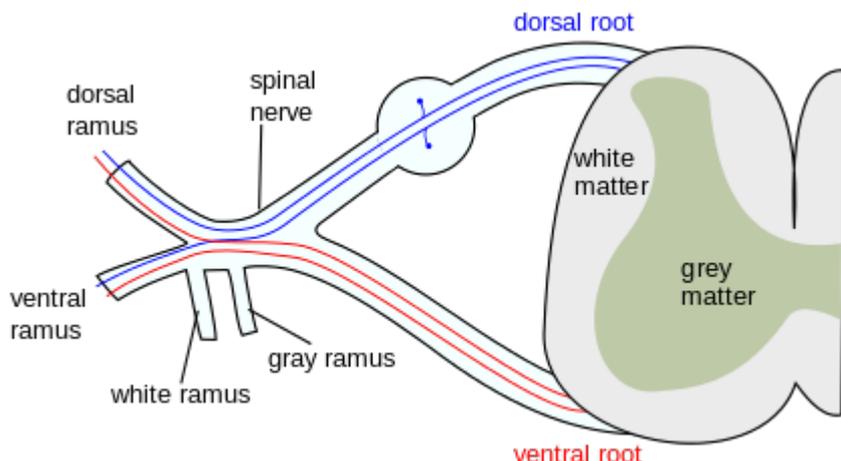


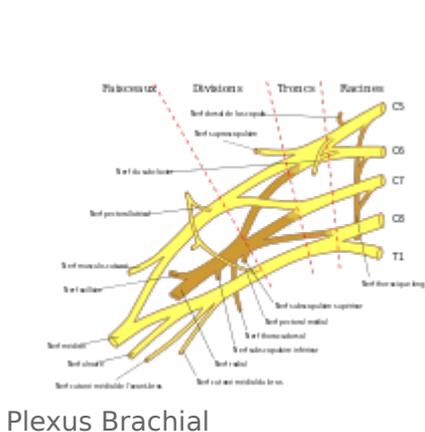
Illustration des nerfs spinaux.

devant du corps. Deux autres ramifications, les rameaux gris et blancs, vont innerver le système sympathique. Nous détaillerons ces deux rameaux immédiatement après.

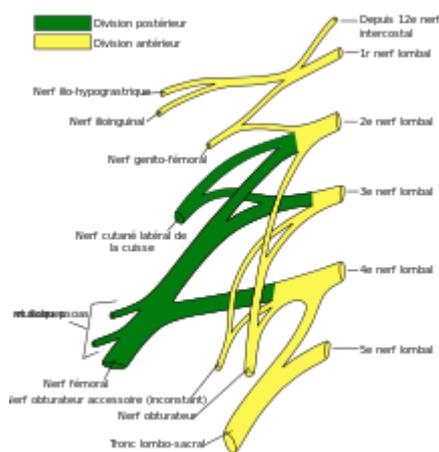


Nerf spinal.

On a vu que les nerfs spinaux se ramifient progressivement en nerfs plus petits. Certaines ramifications vont cependant se rassembler pour former des **plexus nerveux**, sortes de regroupements de plusieurs nerfs qui peuvent présenter des anastomoses (des échanges de fibres nerveuses entre nerfs). Chez les humains, on observe plusieurs plexus, appelés plexus brachial, cervical, lombaire, sacré, pudendal, coccygien, et cœliaque. Les quatre premiers correspondent plus ou moins aux plexus formés par les nerfs cervicaux, lombaires et autres subdivisions de la moelle épinière, si ce n'est qu'il n'y a pas de plexus thoracique. Contrairement à ce que son nom peut nous faire croire, le plexus cervical regroupe les nerfs spinaux C1 à C4 et non l'ensemble des nerfs cervicaux. Le plexus brachial regroupe les autres nerfs cervicaux C5 - C8 et le nerf T1. Le plexus lombaire regroupe les nerfs lombaires L1 à L5. Le plexus sacré regroupe les nerfs L4 à L5 (pas d'erreur, ces nerfs appartiennent à plusieurs plexus) et les nerfs sacrés de S1 à S3.



Plexus Brachial



Plexus lombal

l'acétylcholine sur la surface du muscle réceptionnent celle-ci et vont alors activer la contraction du muscle.

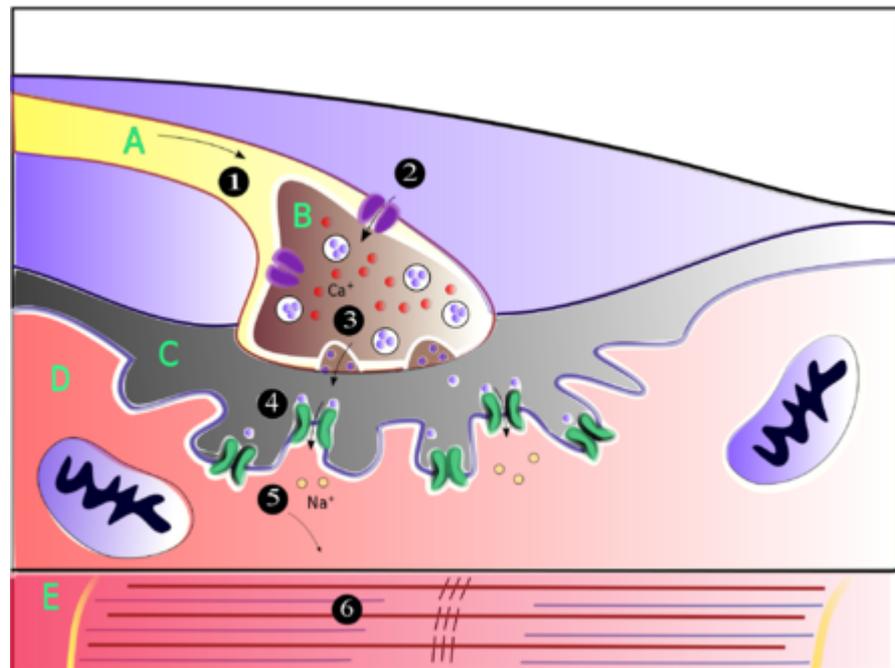


Illustration du processus de contraction musculaire.

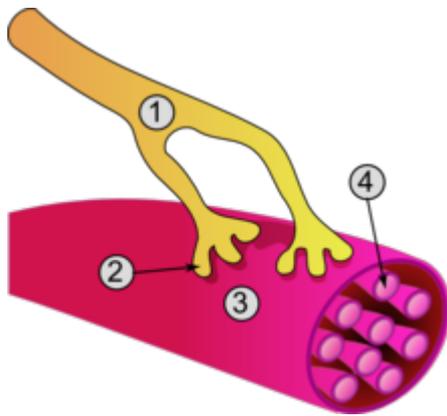
En 1, un potentiel d'action parcourt l'axone du motoneurone.

En 2, ce potentiel d'action entraîne naturellement l'ouverture de canaux ioniques au calcium dépendants du voltage.

Cette ouverture fait augmenter le taux de calcium dans la cellule, ce qui entraîne la fusion des vésicules synaptiques à la membrane, en 3.

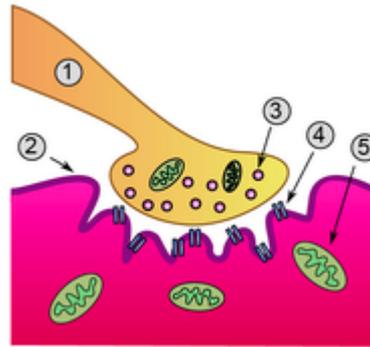
L'acétylcholine libérée dans le processus précédent est alors libérée dans la fente synaptique et la parcourt jusqu'aux récepteurs de l'acétylcholine de la plaque motrice. Elle s'y lie, en 4.

Cela entraîne en 5, l'ouverture de canaux ioniques au sodium et au potassium, qui entraînent l'apparition d'un potentiel d'action sur la membrane du muscle, potentiel d'action qui entraîne naturellement la contraction musculaire.



Vue globale d'une jonction neuromusculaire:

1. Axone
2. Jonction neuromusculaire
3. Fibre musculaire
4. Myofibrille



Jonction neuromusculaire:

1. Axone
2. Jonction neuromusculaire
3. vésicule synaptique
4. Récepteur l'acétylcholine
5. Mitochondrie.

Unités motrices

Pour rappel, un muscle est composé de **fibres musculaires**, des cellules musculaires de forme allongée, qui peuvent se contracter. Chaque fibre est connectée à un seul motoneurone. Par contre, l'inverse n'est pas vrai : un motoneurone est connecté à plusieurs fibres musculaires. Celles-ci se contracteront donc toutes en même temps, quand le motoneurone émettra un potentiel d'action. Cet ensemble de fibres musculaires innervées par un seul motoneurone forme ce qu'on appelle une **unité motrice**. Les diverses unités motrices du corps humain ont un nombre de fibres musculaires assez variables : certaines ne contiennent que 5 à 6 fibres musculaires, tandis que d'autres peuvent dépasser la centaine.

On suppose que cette organisation en unités motrices permet de mieux répartir la force contractile dans le muscle. Ainsi, le nombre de neurones par unité motrice dépend fortement de la précision des mouvements que le muscle doit effectuer. Par exemple, les unités motrices des muscles de l'œil ne contiennent qu'une seule fibre musculaire, alors que les muscles du dos ont des fibres beaucoup plus grosses. La force déployée par le muscle dépend du nombre d'unités motrices activées, ainsi que par la fréquence d'émission des influx nerveux par le motoneurone. Plus on active d'unités motrices, plus le muscle déploie une force importante. De plus, plus le motoneurone envoie fréquemment des influx nerveux au muscle, plus celui-ci aura une contraction forte et constante. Avec de très fortes fréquences de décharge des motoneurones, le muscle est en état de fusion tétanique : il ne peut plus se contracter, la contraction étant maximale.

Les maladies des nerfs et de la jonction myasthénique

Nerfs et jonction neuromusculaire sont la cible de diverses maladies et infections, aux effets différents selon les nerfs touchés. Par exemple, l'altération de la jonction neuromusculaire ou l'atteinte des nerfs moteurs se traduira par des paralysies, une perte de force, des problèmes de tonus musculaire, etc. Mais les

atteintes des nerfs sensoriels se traduiront par des déficits sensoriels appelés paresthésies. Ces troubles ne sont pas spécifiques aux atteintes périphériques : des lésions du système nerveux central peuvent causer de tels troubles. Mais quelques signes peuvent permettre de localiser la position de l'atteinte.

Neuropathies périphériques

Les maladies des nerfs périphériques sont regroupées sus le terme ombrelle de **neuropathies périphériques**. Celles-ci peuvent toucher aussi bien le système sensoriel que le système moteur, entraînant des déficits divers : paralysie ou faiblesse musculaire en cas d'atteinte d'un nerf moteur, pertes de sensations ou sensation bizarres et picotements pour un nerf sensoriel. Cependant, les signes tels des troubles des sphincters de la vessie ou de l'intestin sont absents (ce sont des symptômes typiques d'une atteinte de la moelle épinière), de même qu'une atteinte de certains réflexes (signe de Babinski).

La maladie la plus fréquente est la fameuse **sclérose en plaque**, dont nous avons déjà parlé dans les chapitres précédents. Celle-ci entraîne une démyélinisation des nerfs, ralentissant la conduction nerveuse. Plus commun est le **syndrome de Guillain-barré**, une neuropathie qui apparait rapidement en quelques jours, suite à une vaccination (rare) ou une infection (plus fréquent). Là encore, les troubles sont liés à une démyélinisation des nerfs, qui est cependant réversible, les cellules de Schwann pouvant reconstituer la gaine de myéline. Certaines neuropathies sont d'origine génétique, telle la **maladie de Charcot-Marie-Tooth**. Celle-ci correspond à un ensemble de maladies différentes, toutes causées par des mutations diverses et variées. Elle se traduit par une destruction des axones qui composent les nerfs, avec parfois une démyélinisation. Toutes ces maladies entraînent des paralysies, ou tout du moins une faiblesse musculaire.

Plus rarement, il arrive qu'un nerf s'enflamme : c'est une **névrite**. Si l'atteinte d'un seul nerf, ou mononévrite est possible, il se peut que plusieurs nerfs soient atteints en même temps chez un même patient : c'est une polynévrite. L'origine des névrite est souvent unique, d'origine infectieuse : la lèpre, la diphtérie ou le tétanos peuvent entraîner des névrites. Certains médicaments peuvent notamment entraîner des névrites, comme l'imipramine ou certains antipaludéens, tout comme des intoxications au mercure ou au plomb. Mais le plus souvent, les névrites sont causées par une absorption d'alcool trop importante, un diabète, ou une déficience en vitamine B12. Comme on s'en doute, ces causes entraînent plus souvent des polynévrites, vu qu'il s'agit d'affections globales, qui touchent le corps entier (diabète, infections, médicaments).

Enfin, un nerf peut se faire sectionner à la suite d'un traumatisme quelconque. Dans ce cas, les conséquences peuvent se traduire par une paralysie ou une perte des sensations localisée, selon le nerf coupé. Les conséquences sont similaires, bien que moins importantes, si le nerf est comprimé. Cependant, ces déficits sont temporaire : les nerfs se régénèrent en quelques mois ou années, ce qui permet une récupération complète. Progressivement, le patient commence à ressentir des picotements, puis retrouve ses sensations ou sa motricité avec le temps. La durée de rémission dépend de l'état du nerf, les nerfs comprimés tendant à récupérer plus vite que les nerfs sectionnés. La régénération impose que les ganglions à l'origine du nerf soient épargnés : la régénération d'un nerf consiste en une repousse de l'axone à partir du ganglion.

Syndrome myasthénique

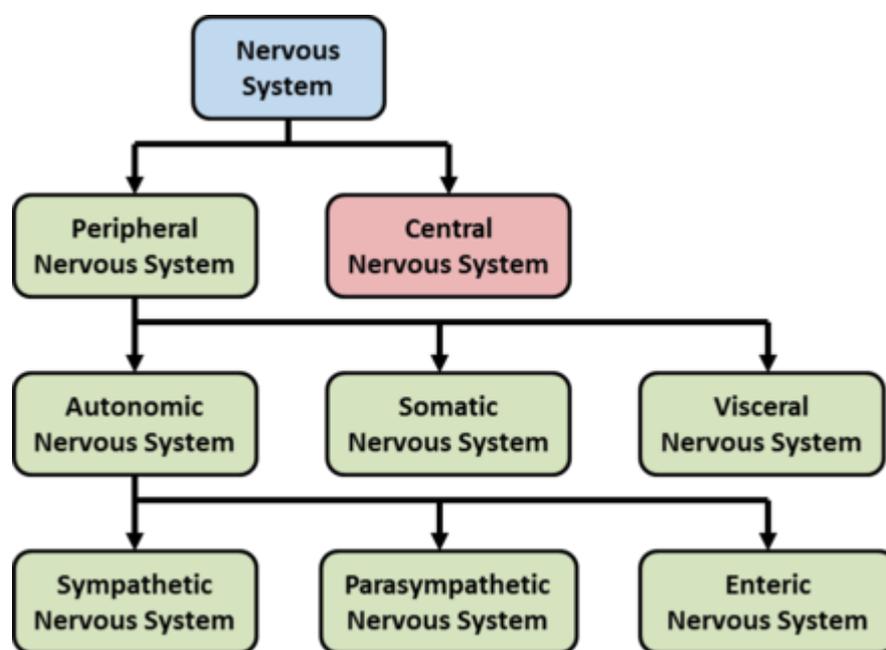
La jonction neuromusculaire peut aussi subir des intoxications ou des maladies. Il faut signaler que certaines toxines empêchent la libération ou la capture de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire, ce qui cause une paralysie. C'est le cas de la toxine botulique, du curare, du venin de certains serpents ou de la toxine tétanique. Le fonctionnement de la jonction neuromusculaire est aussi perturbé dans divers maladies, ce qui entraîne une paralysie ou une réduction du tonus musculaire. Ces maladies, appelées **syndromes myasthéniques**, se traduisent par une atteinte des récepteurs musculaire à l'acétylcholine. Ces récepteurs étant atteints, la libération d'acétylcholine dans la synapse n'a pas ou peu d'effet et le muscle répond moins bien aux ordres envoyés par les cerveau.

La plus connue est la **myasthénie grave**, une maladie auto-immune où le corps produit des anticorps qui s'attaquent aux récepteurs de la jonction neuromusculaire. Elle se traduit en premier lieu par une vision trouble et une chute de la paupière, causées par l'affaiblissement des muscles qui commandent yeux et paupières, rapidement suivis par une faiblesse musculaire, une fatigabilité importante des muscles (surtout après un effort), le tout pouvant aller jusqu'à une paralysie. Les muscles les plus atteints sont souvent ceux du visage et de la langue, rendant la mastication et la déglutition difficile. Les muscles du corps peuvent être touchés, bien qu'ils le soient plus rarement, dans un stade avancé de la maladie. Cette maladie se traite avec des médicaments immunosuppresseur, ainsi qu'avec des inhibiteurs de l'acétylcholinostérase.

Le système nerveux périphérique

Les nerfs sensoriels et moteurs ne se mélangent pas, ou rarement. La plupart des nerfs sont soit purement sensoriels, soit purement moteurs : les axones de ces nerfs sont des axones de neurones sensoriels, ou de neurones moteurs, mais pas des deux. Il faut cependant signaler qu'il y a quelques exceptions, pour les nerfs de la sensibilité du visage. Toujours est-il qu'on peut diviser le système nerveux périphérique en un sous-système sensoriel, et un sous-système moteur lui-même subdivisé en plusieurs sous-systèmes : autonome, somatique, etc. Le sous-système sensoriel contient tout ce qui permet de capter des signaux comme le toucher, la douleur, la température de la peau, etc. Le système nerveux sensoriel est fonctionnellement divisé en deux parties : un système somatique et un système viscéral. Le système nerveux moteur correspond aux axones des neurones moteurs qui sortent du système nerveux central pour innervier les muscles. Cependant, la subdivision la plus employée distingue trois sous-systèmes : le système viscéral, le système somatique et le système autonome.

La subdivision fonctionnelle du système nerveux périphérique



Components of the Nervous System

Le **système somatique** est à la fois un système moteur et un système sensoriel. Sa portion motrice commande les muscles pour produire des mouvements volontaires, ainsi que pour garder l'équilibre. Les motoneurones de ce système se trouvent dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Sa portion sensorielle transmet les sensations conscientes, comme le toucher, le goût, l'odorat, etc. Il comprend les axones, ainsi que des récepteurs situés dans la peau, les muscles et les articulations. Comme on le voit, ces deux portions relèvent de la même fonction : le contrôle et les sensations conscientes, volontaires. Il est à contraster avec les deux autres systèmes qui vont transmettre des sensations et commandes motrices inconscientes, involontaires, réflexes.

Le **système viscéral** est un système sensoriel qui transmet les sensations inconscientes. Celui-ci permet notamment de mesurer la composition chimique du sang, l'étirement des muscles, ou d'autres informations du genre. Il comprend des récepteurs et axones situés dans les vaisseaux sanguins et les organes internes.

Le système **nerveux autonome** prend en charge les sensations viscérales et les mouvements automatiques, inconscients. Plus précisément, il commande les organes internes, comme le foie, le cœur, les poumons, bref : les muscles dits lisses qui ne sont pas en charge des mouvements volontaires (et aussi certaines glandes). Contrairement au système somatique, les neurones du système autonome sont localisés en dehors du système nerveux central, dans divers ganglions.

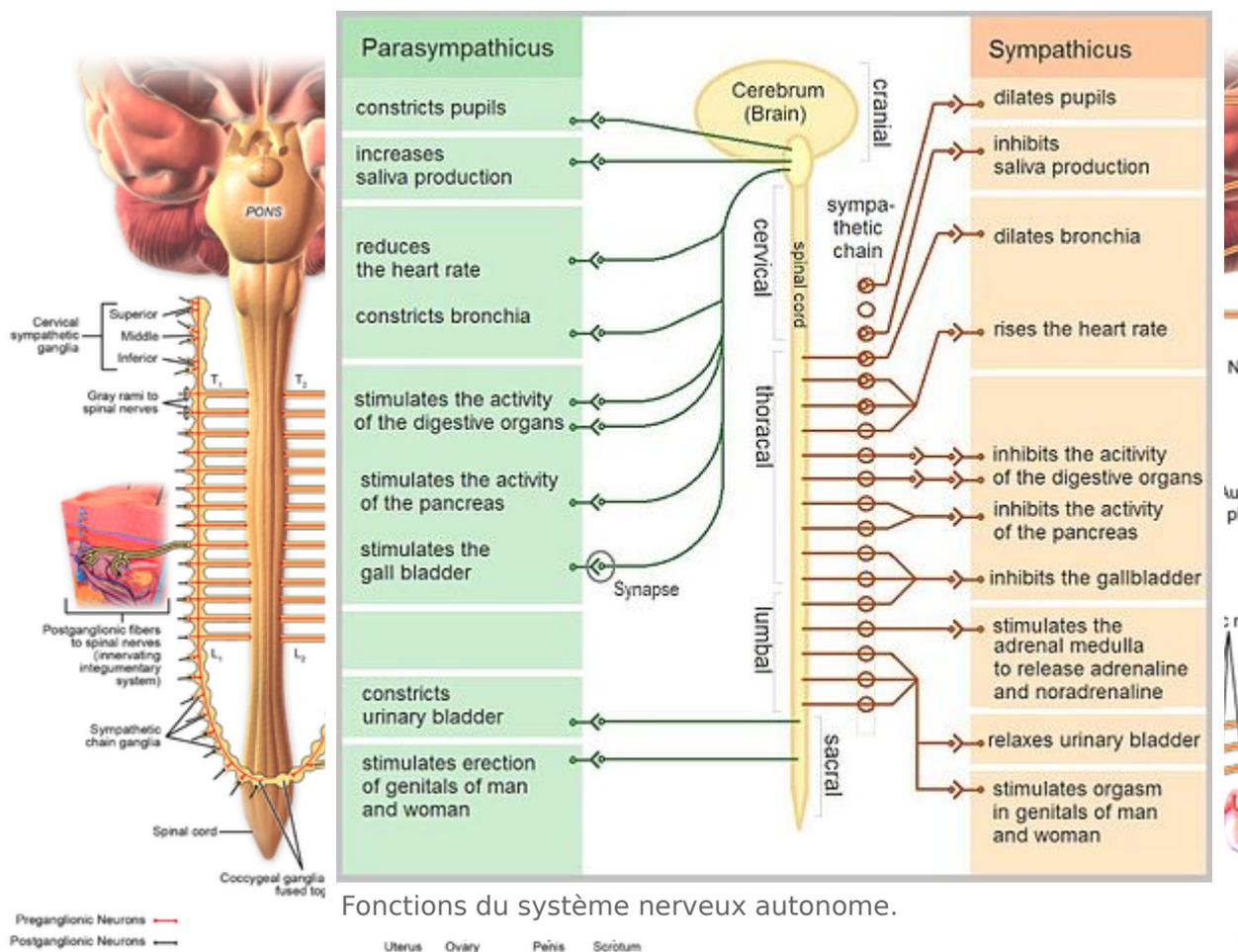
	Système sensoriel	Système moteur
Sensations et motricité inconsciente	Système viscéral	Système autonome
Sensations et motricité consciente	Système somatique	

Le système nerveux autonome

Le système nerveux autonome n'est lui-même pas d'un seul tenant. Il comprend trois sous-systèmes indépendants, qui sont activés dans des conditions différentes : les systèmes parasympathique, sympathique et entérique.

Les systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques

Le **système nerveux sympathique** est celui qui prépare au combat ou à la fuite. Il s'active lors des situations de danger ou de stress, sous l'action du cerveau. Dans ces situations, le système nerveux va avoir divers effets sur le cœur, les glandes, et les muscles lisses. Dans les grandes lignes, toute l'énergie du corps va être mobilisée. Le **système nerveux parasympathique** a un effet strictement inverse et antagoniste du système sympathique. Il commande le corps quand aucun danger n'est présent, en situation relaxante. Il ralentit le rythme cardiaque et la respiration, favorise la digestion, etc. La fonction de ces deux systèmes est souvent résumée grossièrement en disant que le système sympathique prépare au "combat ou à la fuite", alors que le système parasympathique "digère et dort". Et ce n'est pas très loin de la réalité, le système sympathique dépensant l'énergie en situation de stress, alors que le système parasympathique favorise la conservation de l'énergie en permettant la récupération et le repos. Les deux se démarquent sur plusieurs points, le plus évident étant les neurotransmetteurs utilisés. Le système sympathique utilise presque exclusivement de la noradrénaline de l'adrénaline, deux neurotransmetteurs excitants. Ce qui le démarque de la transmission cholinergique du système parasympathique.



Sympathetic Innervation

Innervation du système nerveux sympathique.

Parasympa

Innervation du système n

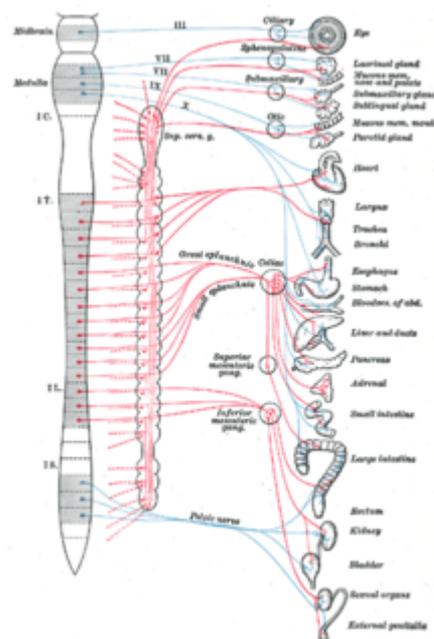
Le système nerveux sympathique

Les nerfs du système sympathique naissent, comme tous les nerfs, au niveau d'un noyau situé dans le système nerveux périphérique ou central. En clair, ils naissent soit dans un noyau, soit dans un ganglion. La quasi-totalité naît dans des ganglions appartenant au système sympathique, mais il existe quelques exceptions qui naissent directement dans le cerveau ou la moelle épinière. Si la majorité de l'innervation sympathique fait un relai dans un ou deux ganglions, certains nerfs ne passent pas du tout par un ganglion quelconque : tel est le cas du nerf vague, qui innerve directement le cœur et les autres tissus (pharynx, larynx, œsophage, ...) sans passer par le moindre intermédiaire. C'est aussi le cas du nerf pelvien, qui naît dans la moelle épinière de la région du coccyx, au niveau de la moelle dite sacrée. Ce nerf innerve la vessie, l'intestin, le rectum et les reins. Son rôle principal est le contrôle des différents sphincters anaux et urinaires.

Les ganglions du système sympathique sont séparés des ganglions spinaux et sont appelés les **ganglions sympathiques**. On peut les classer en deux types : les ganglions paravertébraux et les ganglions prévertébraux. Les **ganglions prévertébraux** innervent directement l'organe cible, alors que ce n'est pas

systématiquement le cas des autres. Mais la différence principale est que les ganglions paravertébraux sont très proches de la moelle épinière et lui sont directement adjacents, pas les ganglions pré vertébraux. Pour donner un exemple, les ganglions qui innervent les yeux et les glandes salivaires sont des ganglions pré-vertébraux. Ils ne sont pas parallèles à la moelle épinière, logée trop bas pour eux et sont placés assez proche de l'organe innervé. Par contre, les **ganglions paravertébraux** sont reliés entre eux et forment une sorte de chaîne verticale de ganglions, parallèle à la moelle épinière. Il existe deux chaînes de ce genre : une à gauche de la moelle épinière et l'autre à sa droite. Ces deux chaînes sont appelées des **troncs sympathiques**.

L'innervation du tronc sympathique par la moelle épinière est assez simple. Comme montré sur le schéma ci-dessous, les nerfs spinaux se subdivisent en deux sous-nerfs, séparés des racines dorsales et ventrales : les rameaux gris et blancs. Les rameaux gris et blancs innervent des ganglions sympathiques. Ces deux rameaux sont des entrées, des afférences. Chaque ganglion sympathique émet une efférence, un nerf qui atteint un organe bien précis, dépendant du ganglion. Il faut signaler que certaines efférences des ganglions sympathiques n'innervent pas directement le tissu-cible, mais sont reliés à des ganglions prévertébraux qui eux, innervent l'organe voulu.



Tronc sympathique et nerfs spinaux autonomes.

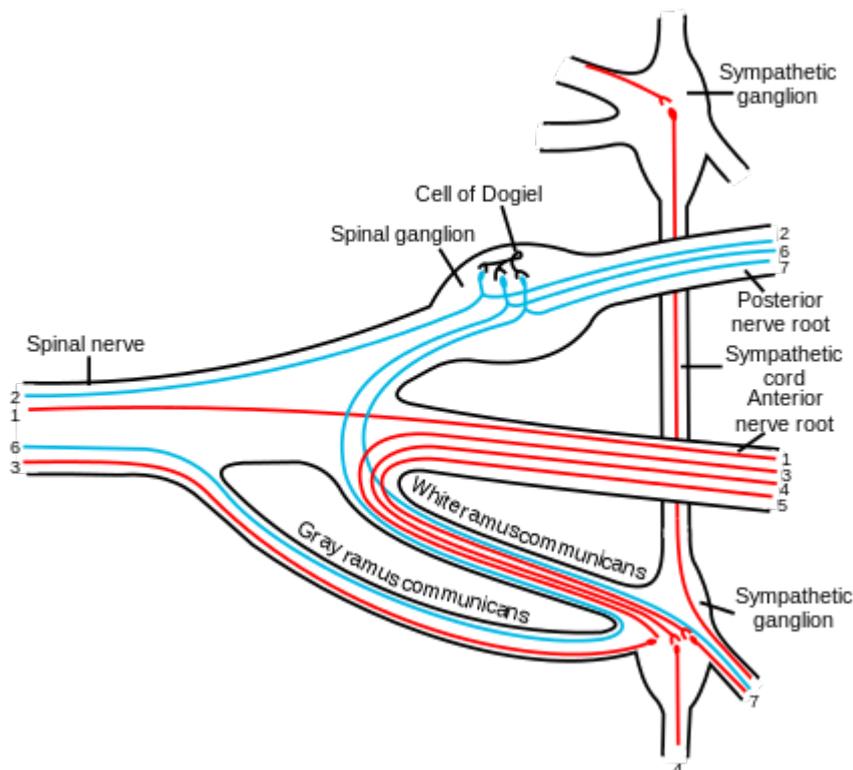


Illustration des liens entre nerfs spinaux et tronc sympathique.

Le système nerveux entérique

Moins connu, le **système nerveux entérique** est une subdivision du système nerveux répartie dans le tube digestif. On le trouve plus précisément dans l'œsophage, l'estomac, l'intestin. Il est composé de ganglions répartis dans tout le tube digestif et contient un grand nombre de neurones. On estime que ce système nerveux comprend entre 200 et 600 millions de neurones, ce qui est à peu-près le même nombre de neurones que le cerveau ou la moelle épinière, ce qui lui vaut le nom abusif de "deuxième cerveau". Cependant, les fonctions du système nerveux entérique et du cerveau sont loin d'être comparables. Le système nerveux entérique ne fait que commander quelques réflexes indépendamment de la moelle épinière ou du cerveau. Précisément, il commande des réflexes qui vont de la sécrétion de mucus ou de substances chimiques dans l'intestin à la commande du flux sanguin du tube digestif en passant par la motricité intestinale.

Le système nerveux entérique utilise de nombreux neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la dopamine. On estime que plus de 50% de la dopamine et 90% de la sérotonine est produite dans l'intestin et y agissent. Cela a poussé certains scientifiques à supposer une influence du système nerveux entérique sur l'humeur ou la cognition, bien que les preuves soient faibles. On voit mal comment les neurotransmetteurs produits par le tube digestif pourraient passer la barrière hémato-encéphalique (une couche de protection qui empêche certaines substances d'arriver au cerveau) et influencer le cerveau. Les médias ont beaucoup monté en épingle la relation entre cerveau et système nerveux entérique, notamment en mettant en avant de possibles interactions de l'intestin sur la santé mentale ou neurologique. Par exemple, il a été rapporté une corrélation entre problèmes intestinaux et maladie de Parkinson ou schizophrénie. On sait que les malades de Parkinson et les schizophrènes ont plus de problèmes digestifs que la population générale, sans que l'on sache dans quel sens va la causalité ou s'il y a une raison intermédiaire. Il a été parfois dit que l'usage de probiotiques (de la flore intestinale en poudre, pour simplifier) pourrait améliorer l'humeur de patients dépressifs ou schizophrènes ou soigner certaines maladies neurodégénératives. Mais au-delà de quelques corrélations difficiles à interpréter, les preuves validant ces allégations sont rares ou douteuses et il n'est pas impossible qu'elles ne soient que chimères.

La moelle épinière

La moelle épinière se situe dans le prolongement du cerveau, juste derrière la colonne vertébrale. Pour simplifier, on peut voir celle-ci comme un relai entre le cerveau et le reste du corps, une sorte de gros câble qui se charge de transmettre des influx nerveux entre le cerveau et le reste du corps (notamment avec le système nerveux périphérique). Ceci dit, la moelle épinière est un organe relativement complexe, dont la fonction est loin de se limiter à celle d'un simple câble électrique. Ce serait oublier qu'elle prend en charge certains réflexes et peut même gérer de manière autonome certaines activités complexes comme la marche.

Anatomie de la moelle épinière

La moelle épinière est subdivisée en plusieurs sections anatomiques diverses et variées. Il est d'usage de découper la moelle épinière suivant sa longueur en segments, ainsi que sur sa largeur en couches ou "nerfs". Dans ce qui va suivre, nous allons détailler l'anatomie de la moelle épinière.

Sur sa longueur

Sur sa longueur, la moelle épinière est divisée en 31 **segments médullaires**. Chaque segment est situé "sous" une vertèbre de la colonne vertébrale, ce qui permet une correspondance équivoque entre une vertèbre et un segment. Par simplicité, les segments sont numérotés, avec un système de numérotation inspiré de celui des vertèbres. Pour rappel, les vertèbres sont regroupées en quatre groupes selon leur position dans la colonne vertébrale : les vertèbres cervicales, thoraciques, lombaires et sacrées. Dans chaque groupe, les vertèbres sont numérotées en partant de la vertèbre la plus haute : on parle ainsi de vertèbre L1 (première vertèbre lombaire), C4 (quatrième vertèbre cervicale, et ainsi de suite. Cette numérotation est appliquée directement aux segments de la moelle épinière, par souci de simplicité. Ces segments sont donc regroupés en quatre grandes sections :

- des segments cervicaux, proches de la tête ;
- des segments thoraciques, sous le torse ;
- des segments lombaires, près du bassin ;
- des segments de la moelle sacrée, proche du coxis.

On pourrait croire que cette subdivision en segments de la moelle épinière est purement arbitraire, mais c'est oublier que cette organisation en segments se voit quand on regarde les nerfs qui sortent de la moelle épinière. Chaque segment donne chacun naissance à deux paires de nerfs (donc à quatre nerfs), qui émergent de la moelle épinière. Dans chaque paire, on trouve un nerf moteur et un nerf sensoriel qui portent tous les noms de **racines rachidiennes**. Ces deux nerfs se rejoignent et fusionnent un seul super nerf, appelé un **nerf spinal**. On en déduit donc que les nerfs spinaux sont tous des nerfs mixtes (qui sont aussi bien moteurs que sensoriels, pour rappel). Ces nerfs spinaux font chacun synapse avec un ganglion appelé **ganglion spinal**, d'où sortent des nerfs sensoriels et moteurs. Chaque ganglion spinal contient des neurones sensoriels, les portions sensorielles des nerfs spinaux étant toutes composées d'axones de ces neurones ganglionnaires.

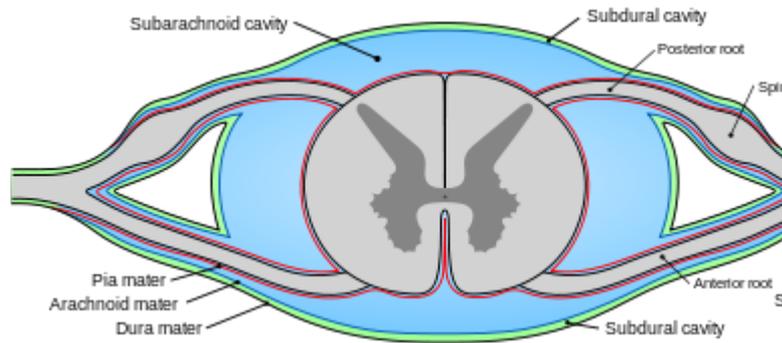
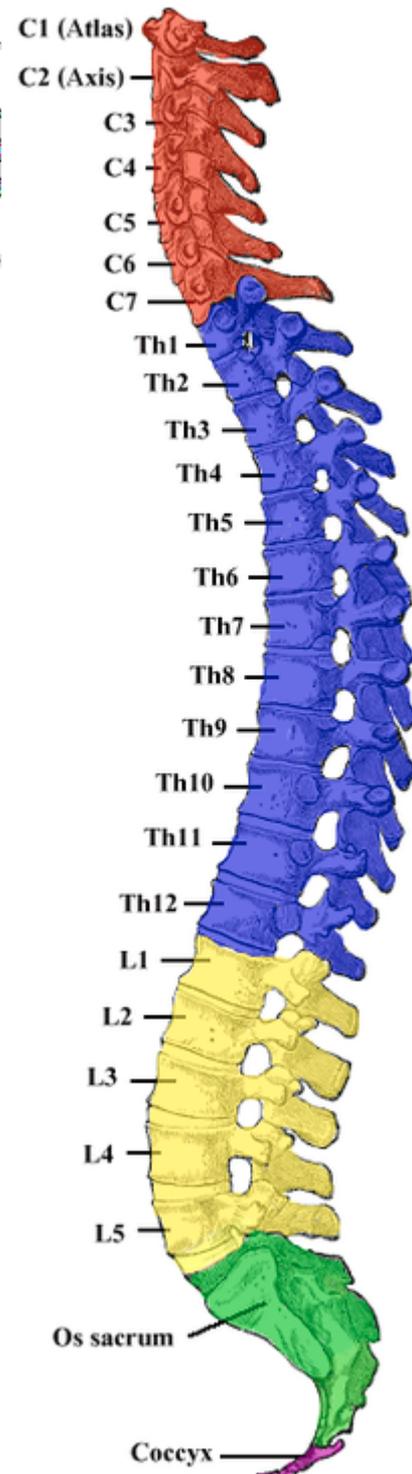
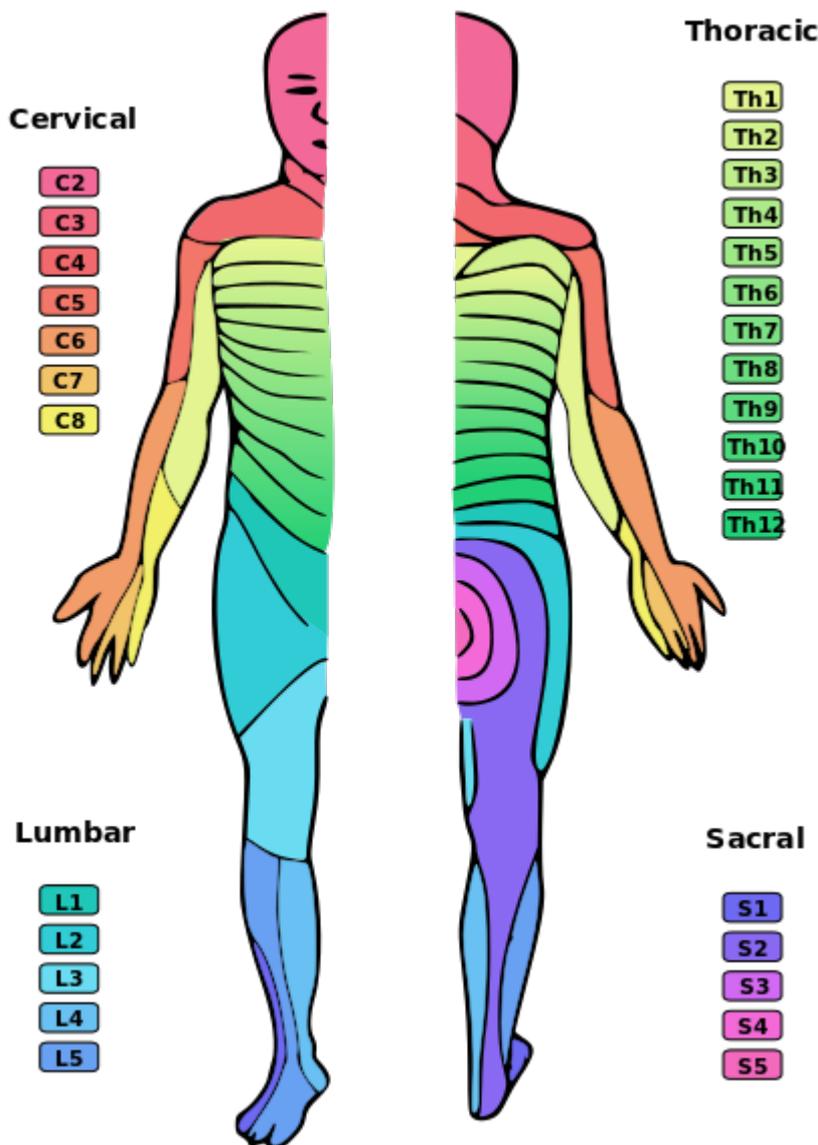


Illustration des nerfs spinaux qui sortent de la moelle épinière

Chaque nerf spinal relaie la sensibilité ou les commandes motrices dédiées à une partie du corps. La zone du corps desservie par un nerf spinal est appelé son **dermatome**. Une connaissance de ces dermatomes est très utile pour déterminer la localisation d'une lésion de la moelle épinière : on sait que si tel segment de la moelle épinière est touché, alors la sensibilité sera bloquée pour les dermatomes qui correspondent à ce segment (ainsi que les suivants dans l'ordre de numérotation).



Segments de la moelle épinière, colorés selon leur appartenance aux segments cervicaux, thoraciques, lombaires ou sacrés.

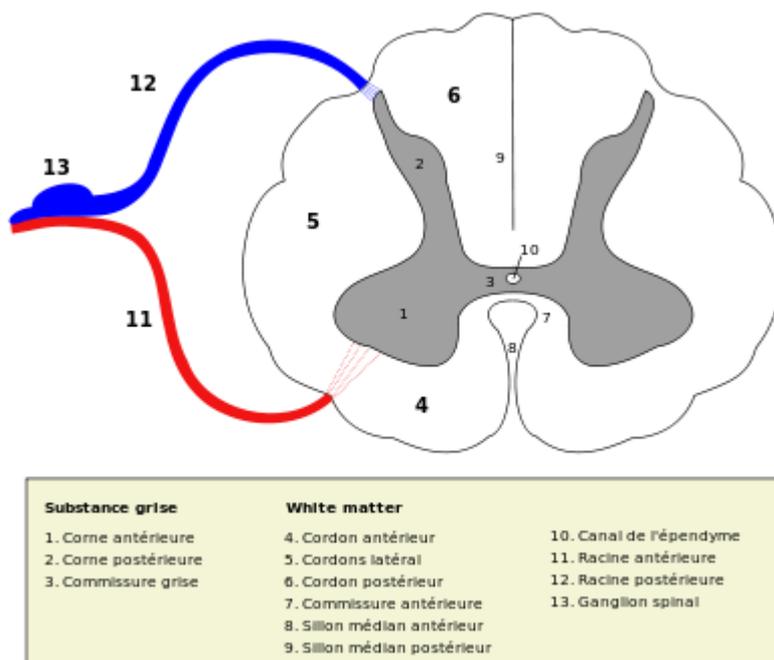


Dermatomes.

En largeur

Si on regarde la moelle épinière en coupe, on peut remarquer qu'elle n'est composée pas formée d'un seul bloc. L'observation montre que celle-ci est subdivisée en une **substance grise** en forme de papillon et une **substance blanche**. La matière grise est composée de neurones, avec quelques cellules gliales par ci par là. A l'opposée, la matière blanche contient des axones, provenant du cerveau ou de la matière grise de la moelle épinière. La gaine de myéline de ces axones est d'ailleurs ce qui donne une couleur blanche à la substance blanche. On voit donc que les neurones sont séparés des faisceaux d'axones dans la moelle épinière. On verra que c'est le cas dans tout le système nerveux central, le cerveau ne faisant pas exception. Matière blanche et matière grise sont elle-même subdivisées en plusieurs "sections", aux noms à coucher dehors, que nous aborderons dans ce qui suit. Outre la substance grise et la substance blanche, la moelle épinière est entouré de méninges, des couches de tissus protecteur qui amortissent les chocs et apportent

des nutriments à la moelle épinière. Outre les couches externes de méninges, on trouve aussi un tube situé au centre de la moelle épinière, dans lequel s'écoule du liquide céphalo-rachidien : il s'appelle le **canal épendymaire**. Pour résumer, la moelle épinière est composée d'une substance grise composée de neurones, d'une substance blanche formée d'axones, et de méninges protectrices.



Matière blanche

Section de la moelle épinière.

Dans la substance blanche, les transferts d'informations dans la moelle épinière peuvent se faire par deux voies. Les **voies ascendantes** reçoivent les informations en provenance de nerfs périphériques, et les transmettent au cerveau. Ces informations sont essentiellement des informations tactiles, à quelques exceptions près. Les **voies descendantes** transmettent des ordres aux muscles : elles font ainsi le relai entre le cerveau et les muscles. On peut classer les voies descendantes en deux types, les premières étant les **voies motrices**, qui partent du cerveau pour arriver aux motoneurones. L'autre type de voie descendante permet le réglage de la sensibilité des récepteurs sensoriels ou des interneurones de la moelle épinière. En effet, le cerveau peut commander l'activité des interneurones et moduler l'intensité du signal transmis. Cela permet de contrôler la sensation de la douleur : le cerveau peut la diminuer ou l'amplifier suivant les besoins. De même, les motoneurones gamma peuvent régler l'intensité des récepteurs proprioceptifs et amplifier l'action de certaines réflexes. Ces voies descendantes sont appelées des **voies de modulation**.

La distinction entre voies ascendantes, descendantes et réflexes (on dit aussi d'association) se retrouve dans la matière blanche de la moelle épinière. Pour les voies descendantes, il y a peu à dire, si ce n'est qu'on trouve deux voies principales : une **voie pyramidale** chargée de la motricité fine, une **voie extrapyramidale** chargée de tout le reste. La voie pyramidale transmet essentiellement la motricité consciente, là où la voie extra-pyramidale transmet la motricité inconsciente (maintien de l'équilibre, par exemple). Elles se distinguent aussi par leur source, l'endroit où elles prennent naissance : la voie pyramidale naît dans le cortex cérébral, alors que la voie extra-pyramidale naît dans divers noyaux du tronc cérébral. La voie extra-pyramidale est loin d'être une voie unique : il s'agit en fait de plusieurs faisceaux qui prennent naissance dans des aires cérébrales distinctes. Le premier faisceau, dit rubrospinal, naît dans le noyau rouge. La voie reticulospinale naît dans ce qui est appelé la formation réticulée. La voie vestibulospinal naît dans les noyaux vestibulaires. Enfin, le faisceau olivospinal naît dans les noyaux

olivaires.

Pour les voies ascendantes, les choses sont plus compliquées. Comme on peut s'en douter, la moelle épinière n'a aucun rôle dans l'audition, la vue, le goût ou l'odorat, dont les récepteurs sont localisés sur le visage : ces sensations sont transmises par les nerfs crâniens, pas par la moelle épinière. Ainsi, les voies ascendantes de la moelle épinière sont limitées à la transmission du toucher et de sensations similaires : température, douleur, proprioception. Ces sensations sont transmises par trois faisceaux séparés dans la moelle épinière, chaque faisceau regroupant des sensations différentes : le système des colonnes dorsales, la voie spino-cérébelleuse et le système antéro-latéral. Le **système des colonnes dorsales** transmet les sensations tactiles conscientes, qui regroupent la transmission du toucher et la transmission d'informations proprioceptives conscientes. La **voie spinocérébelleuse** transmet les informations proprioceptives inconscientes, celles qui permettent au cerveau de maintenir la posture et l'équilibre. Le **système antérolatéral** transmet le reste, principalement les sensations douloureuses et la température, mais aussi le toucher grossier. On peut lui-même le subdiviser en deux voies distinctes : une voie antérieure pour le toucher grossier, une voie latérale pour la température et la douleur.

Nom de la voie	Motrice/sensorielle	Informations transmises
Pyramidale	Motrice	Motricité fine
Extrap pyramidale	Motrice	Motricité non-fine
Colonnes dorsales	Sensorielle	Toucher fin et proprioception consciente
Voie spino-cérébelleuse	Sensorielle	Proprioception inconsciente (équilibre et maintien de la posture)
Système antéro-latéral (voie spino-thalamique)	Sensorielle	Toucher grossier, vibration, douleur, température

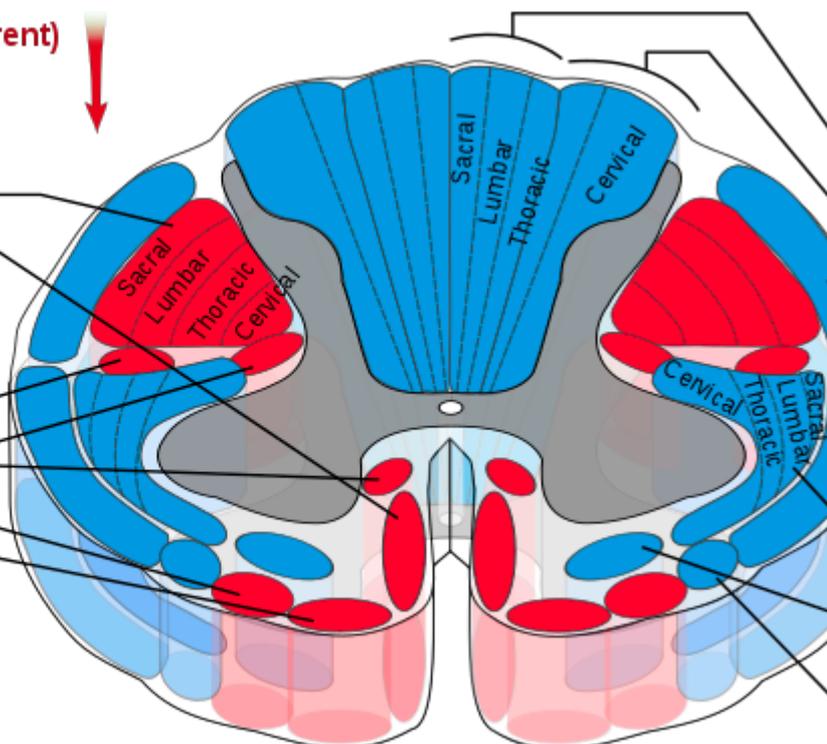
Motor and descending (efferent) pathways (red)

Pyramidal tracts

- Lateral corticospinal tract
- Anterior corticospinal tract

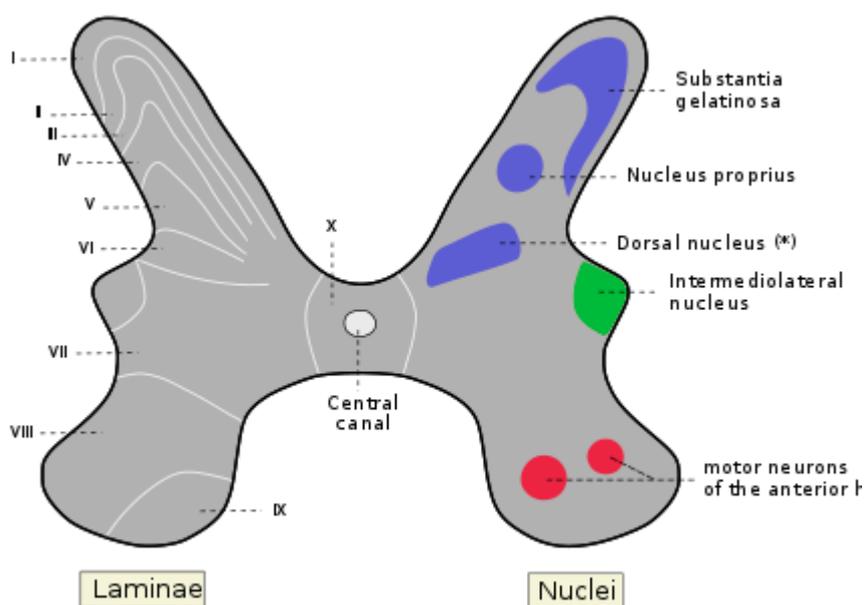
Extrapyramidal Tracts

- Rubrospinal tract
- Reticulospinal tracts
- Olivospinal tract
- Vestibulospinal tract



Voies ascendantes et descendantes dans la substance blanche de la moelle.

Matière grise



* Posterior thoracic nucleus or Column of Clarke

Illustration plus détaillée d'une section de moelle épinière.

La matière grise de la moelle épinière est composée de motoneurones et d'interneurones. Dans les années 1950, le neuroanatomiste Bror Rexed remarqua que la matière grise de la moelle épinière est organisée en une dizaine de couches, qu'il cartographia. Ces couches sont appelées les **couches de Rexed**, ou encore laminae. Il remarqua aussi que les couches proches les unes des autres ont une fonction similaire : les voies

ascendantes sont localisées dans des couches collées les unes aux autres, de même que les voies motrices. L'organisation de la moelle épinière dérive de celle du tube neural lors du développement. Pour rappel, celui-ci se subdivise en une plaque ventrale et une plaque dorsale. La première ne contient que des motoneurones et est donc une structure purement motrice, alors que la seconde est une structure purement sensorielle. On retrouve la même chose dans la moelle épinière, qui est globalement subdivisée en une corne dorsale sensorielle, une corne ventrale motrice, avec quelques interneurones entre les deux. On peut ainsi diviser la moelle épinière en quatre portions :

- la **corne dorsale**, où l'on trouve les interneurones des voies ascendantes ;
- la **corne ventrale**, où l'on trouve les motoneurones ;
- une **corne intermédiaire** pour les voies réflexes ;
- et la **substance grise centrale**, qui se charge de transmettre les informations au bon hémisphère du cerveau (pour rappel, les sensations du côté gauche sont prises en charge par l'hémisphère droit, et réciproquement).

Les différentes couches de Rexed ont toutes des fonctions différentes et sont peuplées par des populations de neurones assez distinctes. Par exemple, la corne ventrale est riche en noyaux moteurs, des noyaux riches en motoneurones, qui jouent un grand rôle dans la transmission et le contrôle de la motricité. Mais la corne dorsale et la corne intermédiaires possèdent elles aussi quelques noyaux sensoriels ou des noyaux d'interneurones. Les deux noyaux de la corne antérieure sont : le **noyau proprius** et la **substance gélatineuse de Rolando**. Ces deux noyaux sont impliqués dans la transmission des sensation thermiques et douloureuses, et sont en lien avec la voie spino-thalamique. Dans la corne intermédiaire, les couches servent surtout à transmettre les arcs réflexe, bien que certaines couches peuvent avoir un rôle de transmission cerveau->corps. Tel est le cas du **noyau Intermédiolatéral**, présent uniquement dans les segments T1 et L2, qui appartient au système sympathique.

Maladies et syndromes médullaires

La moelle épinière peut être atteinte par divers traumatismes, tumeurs, ou infections, qui entraînent des troubles de la sensation ou la motricité. Mais l'origine des troubles de la moelle épinière n'implique pas les symptômes qui vont s'exprimer chez le patient. En réalité, c'est la position de la lésion sur la longueur de la moelle épinière, ainsi que les zones touchées qui vont entraîner l'apparition de symptômes caractéristiques. Les médecins ont donc identifié divers **syndromes médullaires** (pour rappel, un syndrome est un ensemble de symptômes cooccurrents). D'après la présence d'un syndrome médullaire, les médecins vont pouvoir localiser la lésion sur la moelle épinière, l'identification de la cause de cette lésion venant après. Voyons ceux-ci dans le détail.

Syndromes médullaires

Généralement, ces maladies ou traumatisme vont sectionner une partie ou la totalité de la moelle épinière, entraînant des troubles des sensations ou paralysies, localisées dans le tronc ou le bas du corps. Quand la moelle épinière se casse ou est coupée, les symptômes divergent selon la localisation de la lésion et selon les voies descendantes/ascendantes touchées. On distingue ainsi, divers **syndromes médullaires** (médullaire = de la moelle), selon que la totalité ou une partie de la moelle soit sectionnée.

Lésions totales et paralysies médullaires

Dans tous les cas, les paralysies sont courantes, bien que certains syndromes n'entraînent pas de paralysie. Si paralysie il y a, celle-ci est dite spastique : les muscles sont durs, contractés en permanence. Cette paralysie spastique, caractéristique d'une atteinte de la moelle épinière ou des motoneurones, est à opposer à la paralysie flasque, où les muscles sont décontractés et... flasques. Il faut signaler que les paralysies provenant de la moelle épinière sont strictement localisées sur le corps et ne peuvent en aucun cas toucher le visage. Cela vient du fait que le visage est innervé par les nerfs crâniens, qui ne passent pas par la moelle épinière. Il faut donc distinguer les paralysies faciales, nées d'un dysfonctionnement des nerfs crâniens ou de leurs noyaux, des paralysies du tronc et des membres, liées à la moelle épinière ou au cerveau.

La section totale de la moelle entraîne une paralysie des membres situés sous la lésion. Les réflexes impliquant la moelle épinière, du moins ceux situés sous la lésion, disparaissent naturellement. A cela s'ajoute des troubles de la sensation, les parties paralysées ne ressentant plus le toucher ou la douleur. Enfin, on trouve aussi des troubles de la vessie, caractérisés par une incontinence. Si la lésion a lieu dans la moelle lombaire, le bas du corps est paralysé, mais pas le haut : on parle alors de **paraplégie**. Les bas peuvent bouger, mais pas les jambes. Si la lésion est plus haute, localisée dans les cervicales, l'ensemble du corps localisé sous le cou est paralysé, seul le visage gardant sa motricité : on parle alors de **quadriplégie** ou de **tétraplégie**. Dans ce cas, les quatre membres sont paralysés, d'où le nom de quadriplégie. Si la lésion a lieu dans la région sacrée de la moelle épinière, un **syndrome du cône médullaire** s'exprime (syndrome conus medullaris). Dans celui-ci, les troubles se limitent à des troubles du muscle de la cuisse, une incontinence, une impuissance sexuelle, des problèmes de défécation et une perte de sensibilité dans les zones génitale et rectale. Si la lésion a lieu légèrement plus haut, on parle de **syndrome du cône sacré** (syndrome cauda equina). Outre les symptômes d'un syndrome du cône médullaire, on peut aussi observer une paralysie des muscles du bas des jambes.

Lésions partielles et syndromes médullaires incomplets

Si seule une partie de la moelle épinière est touchée, le patient peut garder soit ses sensations tactiles, soit sa motricité. Cliniquement, tout dépend des voies ascendantes et descendantes qui sont touchées. Cliniquement, trois voies sont importantes : le système pyramidal pour la motricité et les réflexes, le système spin-thalamique latéral pour la douleur et les sensations de chaud/froid, et le système des colonnes dorsales pour le toucher et la proprioception. L'atteinte d'un seul système se traduit par le déficit correspondant : une section des voies pyramidales se traduit par une paralysie, une section des colonnes dorsales se traduit par des déficits tactiles et proprioceptifs, et une section du système latéral se traduit par une perte des sensations de chaleur, de froid et de douleur.

Cependant, il est rare que seule une voie soit touchée, encore que cela arrive dans certaines maladies génétiques. Dans le détail, tout dépend de la portion de la moelle épinière qui est lésée, comme indiqué dans le schéma de droite. Celui-ci montre le système des colonnes dorsales, le système pyramidal (en haut) et le système latéral (le petit truc en bas). Les neurologues font classiquement la différence entre syndrome central, de Brown-séguard, et des cornes antérieures, auxquels il faut ajouter d'autres syndromes plus rares. Le **syndrome central** naît d'une section du centre de la moelle épinière, qui touche les colonnes dorsales ainsi que les voies pyramidales et le faisceau latéral. Il se traduit par une paralysie partielle de type spastique, des déficits dans le ressenti de la douleur et de la température, une possible perte de réflexes, et surtout par une conservation des sensations tactiles ! Cette conservation vient du fait que les

voies qui transfèrent le toucher, les voies des colonnes dorsales, restent relativement épargnées. Le **syndrome de Brown-séquard** nait d'une section de la moitié gauche ou droite de la moelle épinière. Les conséquences de cette lésion sont différentes du côté de la lésion (ipsilatéral) et de l'autre côté (controlatéral). Du côté de la lésion, on observe une paralysie flasque totale ou partielle, une perte des sensations tactiles ou douloureuses, une perte de la proprioception et une diminution/abolition de la transpiration. De l'autre côté, on voit une diminution du toucher, de la douleur et de la sensation de chaud/froid. Les **syndrome antérieur** provient d'une lésion des cornes antérieures, et se traduit par une perte des sensation de chaud/froid et de la douleur, la motricité et le toucher étant conservés. Seul le système latéral est touché.

Atteintes incomplètes de la moelle

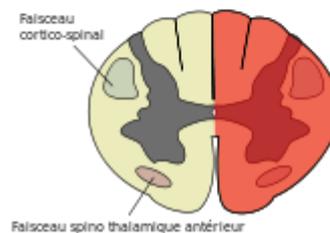
Syndrome Central



Syndrome Antérieur



Syndrome de Brown-Séquard



Atteintes incomplètes de la moelle épinière.

Syndrome	Paralysie et perte des réflexes médullaires	Perte du toucher et de la proprioception	Perte des sensations douloureuses et des sensations de chaud/froid
Section totale	Oui, des deux côtés	Oui, des deux côtés	Oui, des deux côtés
Syndrome central	Oui, des deux côtés.	Oui, des deux côtés.	Oui, des deux côtés.
Syndrome de Brown-séquard	Oui, du côté de la lésion	Oui, du côté de la lésion	Oui, de l'autre côté de la lésion
Syndrome des cornes antérieures	Non	Non	Oui

Maladies médullaires

Ces syndromes ont, comme on peut s'en douter, pour cause une maladie quelconque. Certaines maladies du système nerveux sont sélectives, dans le sens où elles ne touchent que la moelle épinière, mais il n'est

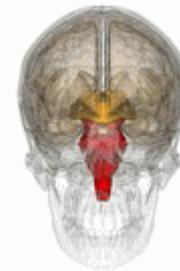
pas impossible que la moelle épinière soit atteinte par une maladie générale. Par exemple, la sclérose en plaque peut parfaitement atteindre les axones de la moelle épinière, tout autant que ceux du cerveau. Les maladies qui touchent "exclusivement" la moelle épinière ne sont pas si nombreuses (encore que...), mais peuvent avoir des origines très diverses : infections, tumeurs, et j'en passe. Dans ce qui suit, nous ne parlerons pas des troubles liés à l'alimentation sanguine de la moelle épinière, tels les AVC dans la moelle épinière : nous laissons cela au chapitre sur la vascularisation du système nerveux.

Les **tumeurs**, les **abcès médullaires** ainsi que les **hémorragies médullaires**, entraînent une compression de la moelle épinière. Dans le cas des tumeurs, cela se traduit par une apparition relativement lente des symptômes au fur et à mesure que la tumeur grossit. Les tumeurs peuvent se classer en deux types, selon qu'elles soient localisées dans la moelle épinière ou dans les méninges alentours : on parle respectivement de tumeur extramédullaire (hors de la moelle) et intramédullaire (dans la moelle). Les hématomes sont d'apparition plus rapide, vu que l'hématome met souvent quelques heures ou quelques jours pour grossir au point de faire dysfonctionner la moelle épinière. Généralement l'hématome a lieu dans les méninges qui entourent la moelle épinière. Plus rarement, la compression de la moelle épinière peut provenir de problèmes assez rares liés aux cervicales, et plus précisément l'arthrite du cou : on parle alors de **Spondylose cervicale**.

Les infections et inflammations de la moelle épinière sont regroupées dans un ensemble hétérogène de maladies, qui portent de nom de **myélites**. Elles se traduisent par des déficits neurologiques aigus, suggérant une atteinte de la moelle épinière. Ces déficits sont accompagnés de symptômes d'inflammation ou d'infection : fièvre, douleurs dans le dos, etc. La plupart sont causées par des virus, comme celui de la varicelle, de l'herpès, de la leptospirose, etc. Le cas le plus connu, mais aussi de plus en plus rare, est celui d'une infection par la **poliomyélite**. La maladie se déclare par un prodrome, dans lequel les manifestations neurologiques sont absentes et où un simple syndrome grippal se fait jour, potentiellement accompagné de signes méningés. Ce prodrome est ensuite suivi par l'apparition d'une paralysie aiguë. Le système immunitaire, aidé par une aide médicale, peut finir par surmonter la maladie jusqu'à la guérison, qui est souvent partielle, laissant quelques signes résiduels regroupés sous le nom de syndrome post-polio.

Le tronc cérébral

Dans ce chapitre, nous allons étudier le tronc cérébral : les autres sections seront vues dans le chapitre suivant. La raison à cela est que le tronc cérébral est composé d'un grand nombre de noyaux fortement reliés entre eux, qu'il est très difficile de décrire simplement. La complexité du tronc cérébral fait qu'il vaut mieux lui dédier un chapitre complet, par souci de clarté. Le tronc cérébral contient de nombreux noyaux et faisceaux, mais ne contient aucun cortex (couches de neurones). Le tronc cérébral contient à la fois de la substance grise (neurones) que de la substance blanche (axones myélinisés). La substance blanche est surtout composée de faisceaux qui poursuivent les voies ascendantes/descendantes et traversent le tronc cérébral sur la majeure partie de sa longueur. La substance grise contient des noyaux enfouis dans la substance blanche, noyaux qui communiquent avec les structures cérébrales sus-jacentes.



Tronc cérébral.

Ces noyaux ont chacun des rôles plus ou moins distincts : ils peuvent être aussi bien des noyaux moteurs que des noyaux sensoriels, si ce n'est des noyaux d'association. Ainsi, certains traitent ou relaient des informations sensorielles, qu'elles soient auditives, visuelles ou autres, alors que d'autres relaient/traitent des commandes motrices. D'autres noyaux ont des rôles plus larges ou mal connus, avec une influence sur la cognition, le noyau du Raphé en étant un bon exemple. Une bonne partie de ces noyaux sera étudié en détail dans les chapitres portant sur les sens ou la motricité. Par exemple, nous étudierons les noyaux cochléaires dans le chapitre sur l'audition, les noyaux vestibulaires dans le chapitre sur l'équilibre, et ainsi de suite. Nous allons cependant survoler les principaux noyaux, en donnant si possible quelques détails sur leur fonctionnement dans ce qui suit. Les noyaux principaux sont les **noyaux des nerfs crâniens**.

Anatomie en largeur (coupe-section)

Dans la section suivante, nous verrons comment s'organise le tronc cérébral sur sa longueur. Mais il est aussi possible de diviser le tronc cérébral non pas sur sa longueur, mais sur sa largeur, en coupe-section. On s'aperçoit alors que le tronc cérébral est composé de deux à trois subdivisions selon l'étage. On distingue une **région ventrale**, une région dorsale appelée le **tegmentum**, et une région qui n'apparaît que dans le mésencéphale : le **tectum**. La région ventrale est séparée du tegmentum par l'aqueduc de Sylvius, une sorte de canal qui relie le 3ème et le 4ème ventricule (on abordera les ventricules plus tard, dans un futur chapitre). La région ventrale contient surtout des faisceaux de matière blanche, dont la plupart se prolongent dans la moelle épinière. Tel est le cas du faisceau cortico-spinal, qui transmet les commandes motrices volontaires. Le tegmentum est lui-même composé de plusieurs formations. Parmi celles-ci, on trouve la formation réticulée, un lacis de noyaux et de fibres nerveuses assez complexe, lui-même formé de trois colonnes.

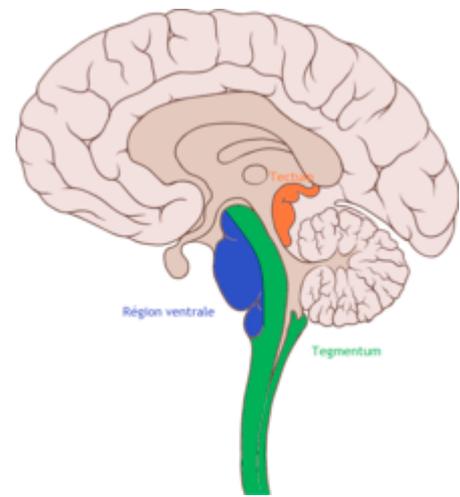
La formation réticulée

La **formation réticulée** est une structure complexe, qui mélange divers noyaux et un ensemble de fibres entrelacées très difficile à décrire. La formation réticulée a la forme d'une bande grise qui court sur toute la longueur du tronc cérébral. Elle est entremêlée avec divers noyaux, dont les noyaux des nerfs crâniens. Cette formation émet des axones dans tout le cerveau, et notamment dans la totalité du télencéphale. La formation réticulée est divisée en trois colonnes : une colonne centrale qui contient les noyaux du raphé, une colonne médiane et une colonne latérale. La colonne médiane est composée de neurones de grande taille, alors que la colonne latérale est composée de neurones de petite taille.

Les scientifiques ont depuis longtemps subdivisé la formation réticulée en deux systèmes fonctionnels distincts : un système réticulé ascendant/activateur qui maintien l'état d'éveil, et un système réticulé descendant. Le **système réticulaire descendant** a plusieurs fonctions, qui vont de la modulation de la douleur à la commande de la motricité extrapyramidale. Il est à l'origine d'un des faisceaux de la substance blanche de la moelle épinière, le faisceau réticulospinal, une sous-portion du faisceau extrapyramidal (n'hésitez pas à consulter le chapitre sur la moelle épinière pour des rappels). La formation réticulée descendante commande les muscles du maintien de la posture, ainsi que les muscles qui gèrent les mouvements fins, précis. D'autres portions de ce faisceau jouent un rôle dans la modulation de la douleur. En comparaison, le **système réticulaire ascendant** joue un grand rôle dans l'état de veille, l'attention, la vigilance et l'activation physiologique (l'intensité de l'état de veille). Lors de l'éveil, ces axones excitent les aires cérébrales de destination, donnant naissance à une activité électrique minimale au repos, ce qui permet de maintenir le sujet éveillé ou conscient. Lors du sommeil, cette formation diminue son activité, mais ne l'annule pas totalement. Une lésion de cette structure peut causer un coma irréversible, alors que sa stimulation induit un éveil soutenu. Outre son rôle dans la vigilance et l'éveil, elle influence aussi la perception de la douleur ainsi que la motricité. Nous reparlerons plus loin de ces deux systèmes, dans les chapitres sur la motricité extrapyramidale et le sommeil.

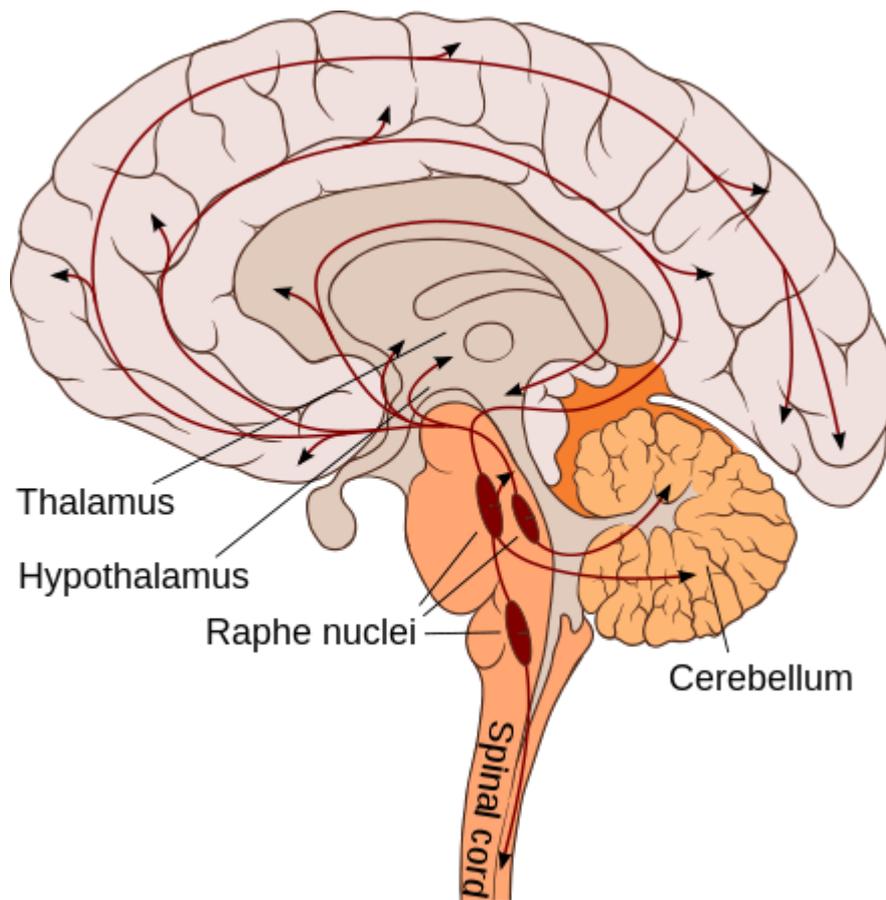
La colonne centrale : les noyaux du Raphé

Les **noyaux du Raphé** sont des noyaux regroupés dans la colonne centrale de la formation réticulée, cette colonne contenant plusieurs noyaux. Suivant les nomenclatures, le nombre de noyaux du Raphé varie, allant de seulement deux à trois noyaux à plus de neuf noyaux notés B1, B2, ... , B9. Certains de ces noyaux ont un nom plus commun : le noyau obscurus, le noyau pallidus, le noyau magnus, le noyau pontin, le noyau central supérieur et le noyau dorsal. Les noyaux localisés dans la moelle allongée (bulbe rachidien) innervent la moelle épinière, et notamment les interneurons qui transmettent la douleur. Ces innervations permettent de contrôler les sensations douloureuses, leur intensité. Les noyaux localisés dans le reste du tronc cérébral secrètent de la sérotonine dans tout le cerveau. Les axones de ces noyaux innervent aussi bien le cervelet que le cortex ou d'autres structures cérébrales. Ces axones qui innervent le cerveau ont un effet stimulant sur celui-ci, qui maintient l'état d'éveil. Par contre, une lésion de ces centres



Coupe section du tronc cérébral.

induit une insomnie. Vu leur rôle, on devine rapidement qu'ils font partie intégrante du système réticulé ascendant. Ils sont aussi impliqués dans la régulation de l'humeur, avec un effet indirect sur l'impulsivité et l'agressivité. La raison à cela est que la sérotonine, émise en grande partie (mais pas seulement) par les noyaux du raphé, a un rôle prédominant dans la régulation de l'humeur.



Cette image montre les axones émis par les noyaux du Raphé. On voit que ceux-ci innervent la quasi-totalité du télencéphale, ainsi que le cervelet et certaines parties du diencéphale.

Les noyaux des nerfs crâniens

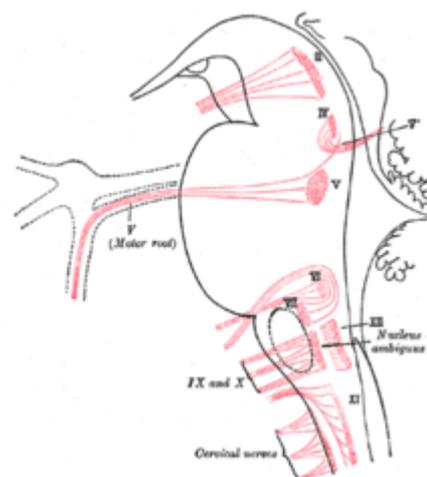
Le tronc cérébral contient aussi les noyaux des nerfs crâniens, à l'exception des nerfs olfactifs et optiques. On peut classer les noyaux des nerfs crâniens en plusieurs groupes, selon leur origine embryonnaire/évolutive. Les nerfs optiques et olfactifs forment un groupe à part, vu qu'ils ne se connectent pas au tronc cérébral, mais innervent le cerveau antérieur (le diencéphale, pour être précis). Le groupe des nerfs qui commandent les mouvements de yeux contient : le nerf oculo-moteur commun, le nerf trochléaire et le nerf oculo-moteur externe. Les cinq nerfs restants sont ce qu'on appelle les **nerfs branchiaux**. Ce nom vient du fait que ces nerfs proviennent à la base des nerfs qui innervent les branchies des poissons.

Nerfs diencéphaliques	Nerf optique
	Nerf olfactif
Nerfs oculo-moteurs	Nerf oculo-moteur commun (III)
	Nerf trochléaire ou pathétique (IV)
	Nerf oculo-moteur externe ou abducens (VI)
Nerfs branchiaux	Nerf trijumeau (V)
	Nerf facial (VII)
	Nerf glosso-pharyngien (IX)
	Nerf vague ou pneumogastrique (X)
	Nerf spinal ou accessoire (XI)
Nerf hypoglosse (XII)	
Nerf vestibulo-cochléaire ou auditif (VIII)	

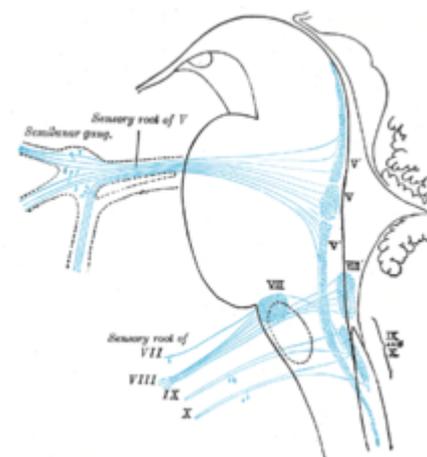
La disposition des noyaux de nerfs crâniens dans le tronc cérébral suit une certaine logique. On observe en effet que les noyaux s'organisent en colonnes plus ou moins fines, formées par des noyaux qui se suivent, en forme de chaînes. Cette organisation dérive de l'évolution du tube neural. Pour rappel, celui-ci se subdivise en deux lors de sa croissance : une partie motrice et une partie sensitive, qui occupent chacun une moitié du tube neural. Cette organisation se retrouve dans la moelle épinière, avec la distinction entre corne ventrale et corne dorsale. Le tronc cérébral ne garde malheureusement pas cette organisation, en raison du développement de structures adjacentes (le quatrième ventricule, pour ne pas le nommer). Ces deux cornes vont se subdiviser elle-mêmes en plusieurs sous-sections : deux sous-sections branchiales (motrice + sensitive), deux sections viscérales et deux sections somatiques. Dans le détail, la corne dorsale va se diviser en deux : une colonne sensitive somatique et une colonne sensitive branchiale. Chacune se rétrécira jusqu'à former une colonne, qui se subdivisera en noyaux sur sa longueur. La corne ventrale va faire de même. Entre les deux cornes, la corne intermédiaire va donner naissance aux colonnes viscérales sensitive et motrice, qui contiendra des noyaux de nerfs du système nerveux autonome.

L'anatomie en longueur du tronc cérébral

On a vu il y a quelques chapitres que le cerveau se développait à partir de cinq protubérances : le myélocéphale, le métencéphale, le mésencéphale, le diencéphale et le télencéphale. Au cours du développement, celles-ci se subdivisent en aires cérébrales distinctes. Le tronc cérébral regroupe myélocéphale, métencéphale et mésencéphale, tandis que le reste du cerveau contient le diencéphale et le télencéphale. On a ainsi une première subdivision du tronc cérébral en trois étages, sur sa longueur. Le

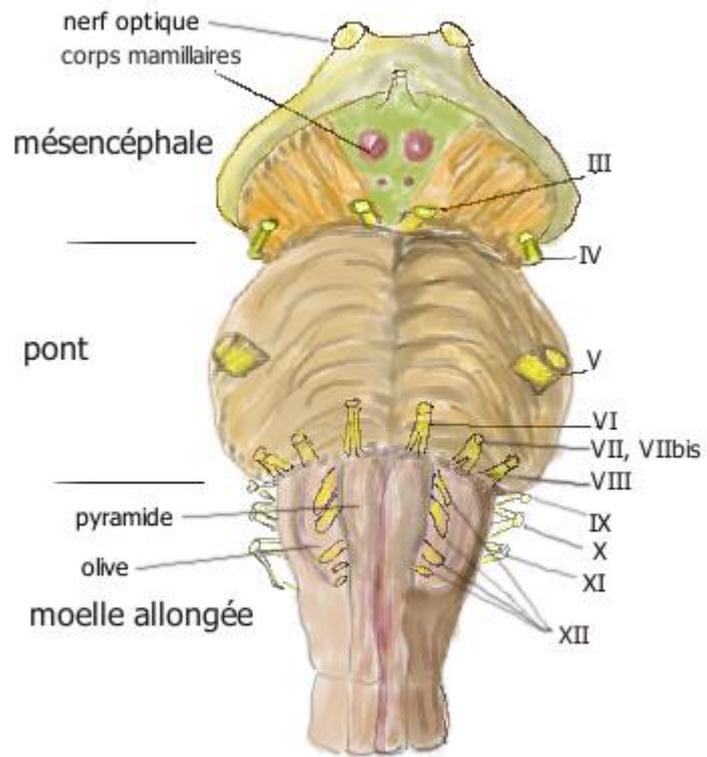


Nerfs crâniens moteurs.



Nerfs crâniens sensoriels.

myélocéphale est aussi appelé le **bulbe rachidien**, ou encore la moelle allongée. Ce dernier terme illustre bien l'anatomie du myélocéphale, qui est similaire à celle de la moelle épinière. La matière grise est localisée au centre de la moelle allongée, la substance blanche entourant celle-ci. La différence avec la moelle épinière tient dans la présence de quelques noyaux, sources de nerfs crâniens divers. Le **pont de Varole**, ou métencéphale, se situe en dessous du cervelet. Il ressemble à une sorte de renflement sur la face ventrale du tronc cérébral. Il sert de relai aux axones moteurs et sensoriels et prend en charge certaines fonctions autonomes. De nombreux noyaux de nerfs crâniens sont présents dans le pont, comme les noyaux des nerfs vestibulaires, salivaires, etc. Le **mésencéphale** est une structure beaucoup plus complexe, qui surmonte toutes les autres.



Tronc cérébral.

Dans ce qui va suivre, nous allons voir les noyaux qui sont localisés uniquement dans une des trois sections précédentes. Nous ne reparlerons pas des noyaux de nerfs crâniens ou de la formation réticulée, mais verrons surtout les noyaux qui n'appartiennent pas à ces structures.

Myélocéphale

Les noyaux de la moelle allongée sont essentiellement consacrés à la gestion du système nerveux périphérique autonome, qu'il soit sympathique ou parasympathique. Ils gèrent ainsi la pression sanguine, le rythme cardiaque, la respiration, ainsi que les réflexes de salivation, vomissement, mastication et autres. On y trouve notamment le **centre respiratoire**, un noyau qui s'occupe de l'inspiration et de l'expiration. Ce centre reçoit des informations comme le PH et le taux de dioxyde de carbone dissous du sang, histoire d'augmenter la fréquence de respiration suivant les besoins. Si ce centre est atteint, la mort par cessation de la respiration est immédiate. De plus, la moelle allongée contient le **noyau du nerf vague**, chargé de la régulation du rythme cardiaque. On y trouve aussi l'**olive bulbaire**, composée d'une olive inférieure et supérieure : l'olive supérieure a un rôle de traitement des informations auditives alors que l'olive inférieure reçoit des informations via des axones en provenance du cortex moteur et envoie des axones dans le métencéphale.

C'est aussi dans la moelle allongée qu'on trouve les noyaux des nerfs crâniens qui transmettent la sensibilité du visage et en gèrent la motricité. Le **noyau ambigu**, qui contrôle la mastication et a un rôle

dans la parole, en est un bon exemple. Le **noyau salivaire inférieur**, qui contrôle la salivation par les glandes salivaires, fait aussi partie de la moelle allongée.

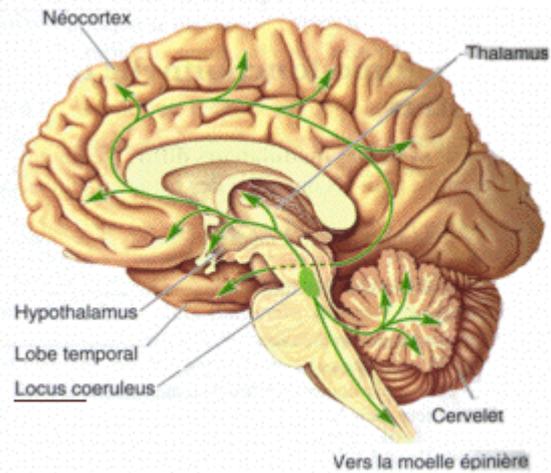
Métencéphale

Le pont de Varole contient divers noyaux, dont le plus connu est manifestement le **locus coeruleus**. Il s'agit d'un noyau qui projette des axones à noradrénaline et à acétylcholine dans tous le cerveau. Fait étrange, les neurones de ce noyau sont remplis d'une substance de couleur noire, la mélanine. Sa présence en faible quantité fait que le locus coeruleus a une belle couleur bleue, qui lui a donné son nom (noyau coloré en latin). L'activité de ce noyau favorise l'attention et la vigilance : une activité intense dans ce noyau entraîne généralement une amélioration de la vigilance et de l'attention. Ce noyau subit des pointes d'activité transitoires lors de la présentation de stimulus salients. Ce noyau est

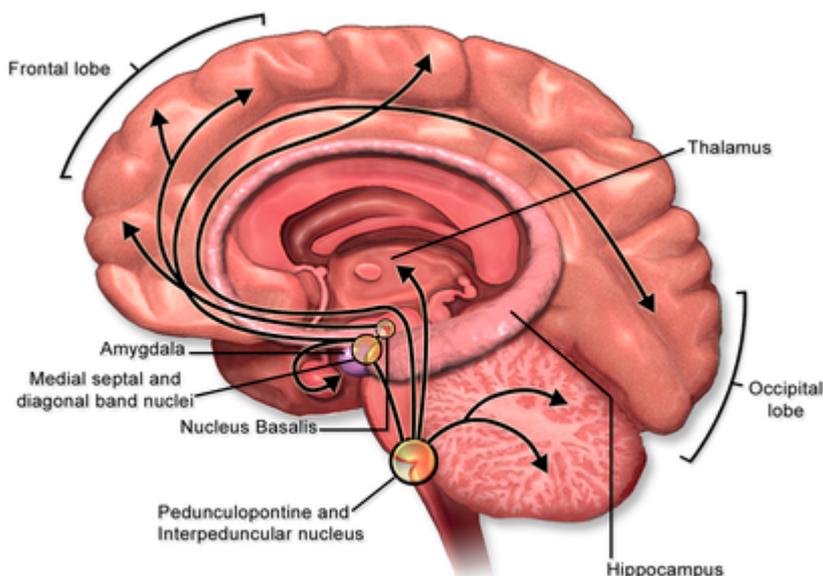
impliqué dans les réponses au stress ou à la peur : la stimulation de ce noyau a tendance à entraîner de l'anxiété. Les anxiolytiques diminuent l'activité cérébrale dans ce noyau, de même que les antidépresseur noradrénergiques. Il est totalement inactivé dans certaines phases du sommeil, le sommeil paradoxal pour être précis.

Le **noyau pédiculopontique** est un noyau qui émet de l'acétylcholine dans l'ensemble du cerveau. Il est impliqué dans diverses fonctions, la principale étant l'activité cholinergique liée à l'éveil ou au sommeil paradoxal.

Enfin, on trouve aussi d'autres noyaux qui communiquent avec le cervelet : les **péduncules cérébelleux**. Nous verrons ceux-ci plus en détail dans le chapitre sur le cervelet.



Locus coeruleus.



Acetylcholine Pathway.

Mésencéphale

On a vu plus haut que le tronc cérébral est traditionnellement divisé en une région ventrale et un tegmentum. Au niveau du mésencéphale, il faut y ajouter une troisième subdivision : le **tectum**. Ce dernier n'est présent que dans le mésencéphale, là où le tegmentum est présent dans toute la longueur du tronc cérébral. Le tectum prend en charge un certain nombre de réflexes oculaires et auditifs, comme les réflexes liés à la pupille ou aux muscles du tympan. Le reste du mésencéphale est appelé l'ensemble des pédoncules cérébraux. Il est découpé en deux parties : le **colliculus inférieur** et le **colliculus supérieur**. Le premier fait partie du système auditif, avec de nombreuses autres aires cérébrales. Sa fonction, très spécialisée, est de localiser la source d'un son, sa position dans l'espace. Le colliculus supérieur a une fonction totalement différente : il ne fait même pas partie du système auditif, mais appartient aux systèmes visuel et moteur. Sa fonction principale est de diriger le regard vers les objets à regarder. Pour cela, il commande les saccades oculaires (les mouvements des yeux).

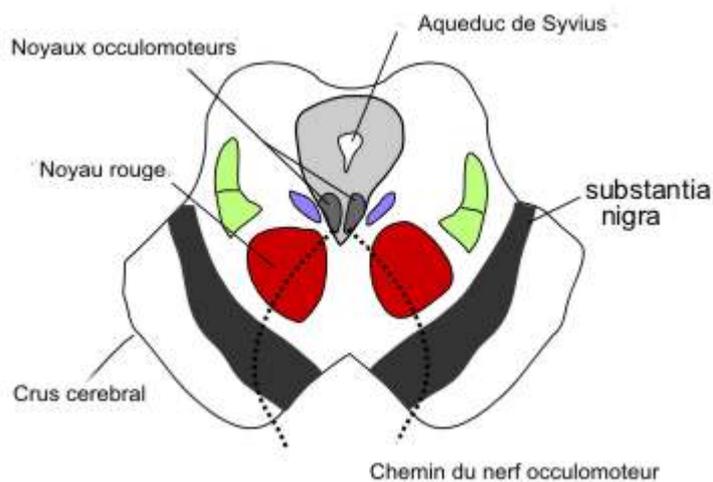


Schéma simplifié du mésencéphale.

Le tegmentum et la région ventrale sont séparés par la substance noire, une structure de couleur noire en forme de bandes. La région ventrale est appelée le pied, ou encore le **crux cerebis**. Le pied est surtout composé de faisceaux qui prennent naissance dans le cortex cérébral, les plus importants étant les

faisceaux moteurs (pyramidaux). La **substance noire** est un amas de neurones dopaminergiques impliqué dans la motricité, connue pour être l'aire dont la dégénérescence cause la maladie de Parkinson. Chez le parkinsonien, les neurones de cette zone meurent prématurément, ce qui se traduit par des gestes rigides et saccadés, des mouvements lents et rares, des tremblements, et parfois des troubles intellectuels légers et une baisse de la mémoire ou de la motivation. Elle est divisée en une pars compacta et une pars reticula. Nous verrons cette aire plus en détail dans le chapitre sur les ganglions de la base.

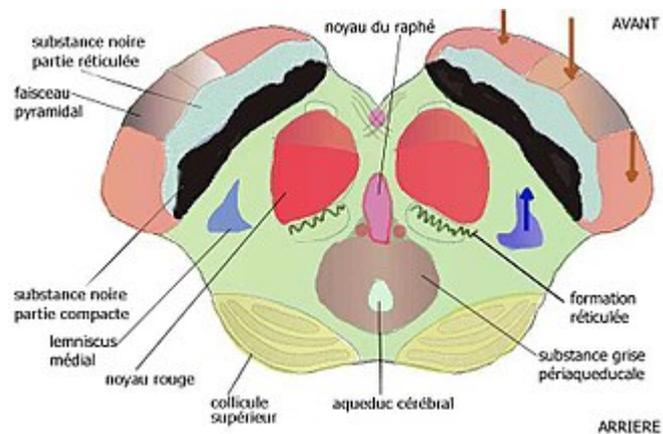
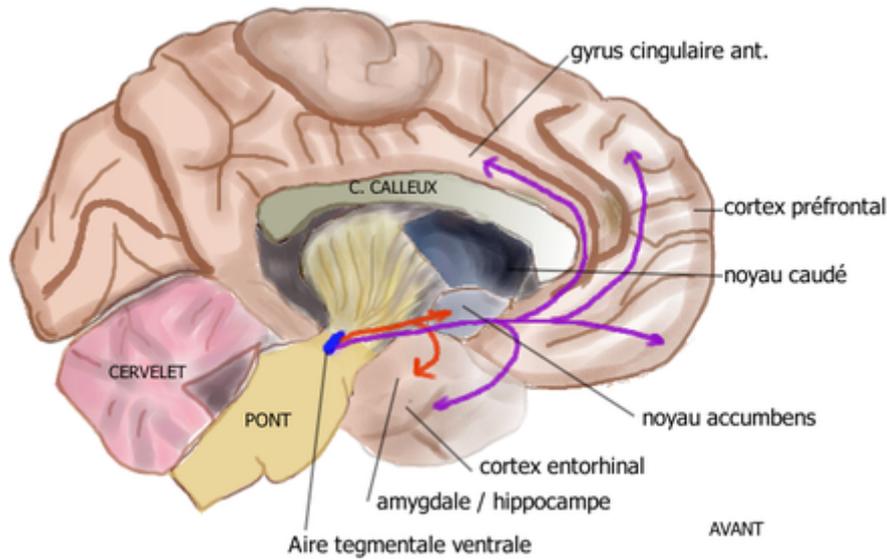


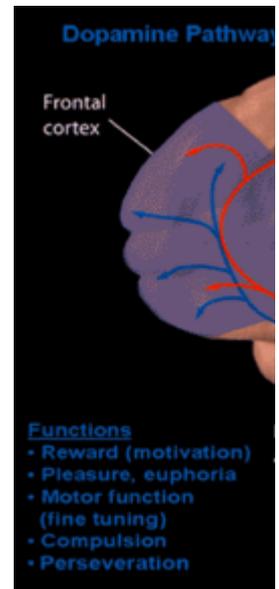
Schéma plus détaillé du mésencéphale.

Le tegmentum regroupe divers noyaux. Parmi ceux-ci, il nous faut citer le **noyau rouge**, appelé ainsi à cause de sa couleur légèrement rougeâtre, qui vient de la présence de pigments ferriques dans ses neurones. Ce noyau reçoit des axones provenant du cervelet et des aires motrices du cortex cérébral. On devine ainsi qu'il s'agit d'un noyau essentiellement moteur. Il émet des axones qui se rassemblent pour former un des faisceaux de la moelle épinière : le faisceau rubro-spinal de la substance blanche, appartenant à la voie extra-pyramidale. Le noyau rouge commande les muscles de la posture et joue donc un rôle certain dans le maintien de l'équilibre. Chez les vertébrés "peu évolués", le noyau rouge est la seule aire cérébrale qui prend en charge l'équilibre et le maintien de la posture. Mais chez les animaux "plus évolués", ce rôle est maintenant dévolu principalement au cervelet, le noyau rouge ayant un rôle mineur et/ou plus spécialisé.

Il faut aussi parler d'un noyau de neurones dopaminergiques qui gère le plaisir suite à une récompense : l'**aire tegmentale ventrale**. Cette aire est impliquée dans les addictions, la dépression, et potentiellement dans les troubles bipolaires et la schizophrénie. Elle contient de nombreux neurones dopaminergiques qui envoient des axones dans tout le cerveau. Plus précisément, elle émet plusieurs faisceaux (équivalents des nerfs dans le cerveau) en direction d'aires cérébrales distinctes. Le premier faisceau innerve diverses portions du cortex cérébral (une partie du télencéphale), d'où son nom de voie mésocorticale. Le second innerve le noyau accumbens, un noyau du télencéphale qui prend en charge la gestion de la motivation et du plaisir, et porte le nom de voie mésolimbique. D'autres faisceaux innervent l'hippocampe ou l'amygdale, deux structures diencephaliques que nous aborderons bientôt. Nous détaillerons cette aire dans le chapitre sur le plaisir et la motivation.



Ce dessin montre les voies mésolimbique et mésocorticale émises par l'aire tegmentale ventrale. La voie mésolimbique est en rouge, tandis que la voie mésocorticale est en violet.



Ce dessin montre le système dopaminergique émis par l'aire tegmentale ventrale. Les voies mésolimbique et mésocorticale sont représentées, ainsi que leur projection vers le cortex préfrontal et l'hippocampe.

Le cerveau antérieur

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié en détail le fonctionnement du tronc cérébral. Il est maintenant temps de voir les autres structures anatomiques qui forment le cerveau : le diencephale et le télencéphale. Ces deux structures correspondent à ce que le sens commun appelle le cerveau, du moins dans les grandes lignes. Ces deux structures sont les seules à posséder des cortex, là où le tronc cérébral se contente d'être une accumulation de noyaux enfouis dans de la substance blanche. Cependant, le cerveau contient aussi quelques noyaux localisés dans des endroits assez précis. Dans les grandes lignes, les noyaux principaux du cerveau sont au nombre de deux : les ganglions de la base et les noyaux de l'hypothalamus. Les premiers sont des noyaux moteurs, tandis que les autres sont des noyaux plus élaborés qui mélangent noyaux sensoriels, d'association et moteurs. Le cortex n'est pas une structure unique, mais est lui-même présent en plusieurs endroits du cerveau : entre le cortex de l'hippocampe et le cortex cérébral, il y a de nombreuses différences. Voyons un petit peu comment est organisé l'anatomie du cerveau (hors tronc cérébral).

Diencephale

Au-dessus du tronc cérébral et du cervelet, on trouve le diencephale. Celui-ci sert de relai entre le télencéphale et le mésencéphale, produit divers hormones et commande le système nerveux autonome. Celui-ci contient le thalamus, le complexe hypothalamo-hypophysaire, le noyau sous-thalamique et l'épithalamus.



Diencephale.

Hypothalamus et hypophyse

Le **complexe hypothalamo-hypophysaire** est formé de deux aires cérébrales qui fonctionnent de manière complémentaire pour maintenir certaines fonctions vitales. Ce complexe est impliqué dans la croissance, la régulation de la pression sanguine, le métabolisme, la reproduction, et quelques autres fonctions. Il est composé de deux aires cérébrales : l'**hypophyse**, une glande, et l'**hypothalamus**, qui commande la sécrétion d'hormones par l'hypophyse. Nous détaillerons le fonctionnement et l'anatomie de cette région dans un chapitre ultérieur, dédié au complexe hypothalamo-hypophysaire.

Thalamus

Le **thalamus** est un ensemble de noyaux qui servent de relai entre le télencéphale et les voies sensimotrices. Toutes les informations sensorielles rentrent dans le thalamus et sont redistribuées dans tout le télencéphale, à une exception : les informations olfactives, qui rentrent directement dans le télencéphale. Même chose pour les commandes motrices, qui sont transmises au thalamus avant d'être redirigées vers le tronc cérébral ou la moelle épinière. Il est composé de deux morceaux reliés entre eux par une commissure¹ médiane. Le thalamus est parcouru par des lamelles composées d'axones et de fibres neurales : les lames médullaires. Ces lames découpent le thalamus en trois grandes portions : thalamus médial, antérieur et latéral.

Epithalamus

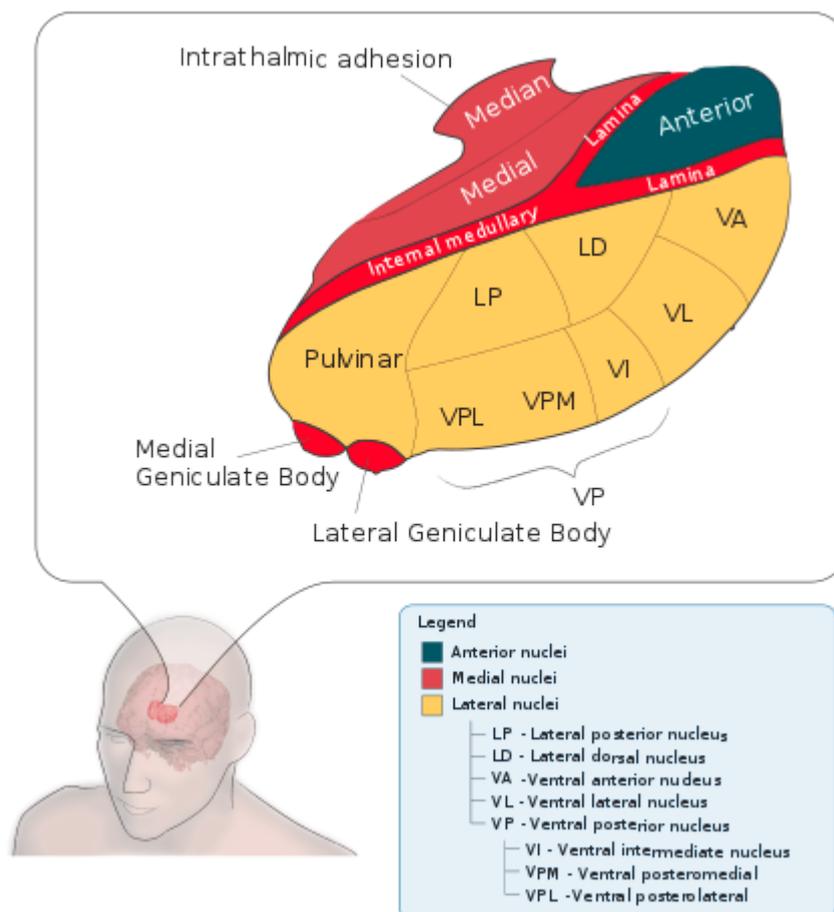
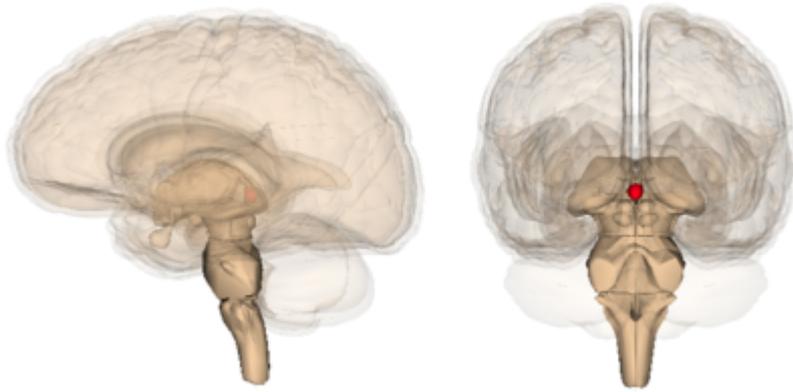


Illustration du thalamus et des différentes aires qui le composent.

L'**épithalamus** est localisé au-dessus du mésencéphale entre les deux thalamus, et est composé de plusieurs sous-systèmes. Le premier d'entre eux est l'épiphyse, aussi appelée **glande pinéale**. Elle a la taille d'un grain de riz, et est localisée entre les deux morceaux du thalamus. Tous les vertébrés ont une glande pinéale, à quelques exception près. Elle a la taille d'un grain de riz, et est localisée entre les deux morceaux du thalamus. Il faut signaler qu'avec le temps, des structures remplies de calcium s'accumulent dans la glande pinéale, sans que cela soit pathologique : la glande pinéale se calcifie avec l'âge. Cette glande sécrète une hormone qui induit l'endormissement : la mélatonine. La mélatonine est fabriquée dans des cellules spécialisées à partir d'un acide aminé, le tryptophane. Les cellules qui produisent la mélatonine dans la glande pinéale sont des cellules spécialisées qu'on ne retrouve pas ailleurs dans le corps : elles portent le nom de pinéaocyte.



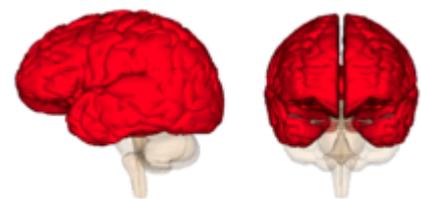
Localisation de la glande pinéale dans le diencephale.

Sous-thalamus

Le **sous-thalamus** est composé de plusieurs structures, mais une seule nous intéressera dans la suite de ce cours : il s'agit du noyau sous-thalamique. Expliquer quelle est la fonction de ce noyau n'est pas possible à l'heure actuelle. Tout ce qu'on peut dire, c'est que ce noyau appartient à un ensemble d'aires interconnectées qui porte le nom de ganglions de la base.

Télelncéphale

Le télencéphale est composé de deux sous-systèmes : un ensemble de ganglions appelés ganglions de la base, et un ensemble de couches de neurones appelé cortex cérébral. Les ganglions de la base seront vus en détail dans quelques chapitres, aussi je ne vais parler que du cortex dans ce qui suit. Un sillon, la fissure longitudinale médiane, découpe le cerveau en deux **hémisphères cérébraux**. Ces deux hémisphères ont parfois des fonctions différentes. Ainsi, le langage est essentiellement localisé dans l'hémisphère gauche chez la majorité des sujets, l'hémisphère droit n'effectuant que des traitements linguistiques relativement limités. Ce phénomène de spécialisation des hémisphère est aussi connu sous le nom de latéralisation cérébrale. Cette latéralisation ne concerne pas que le langage ou les fonctions intellectuelles, mais peut aussi concerner la perception ou la motricité. Par exemple, vous savez peut-être déjà que le cerveau gauche commande les muscles de droite. Ce genre de cas où un coté du cerveau prend en charge les sensations et/ou la motricité de l'autre coté du corps porte le nom de latéralisation contro-latérale. Inversement, il se peut que les sensations perçues d'un coté soient traitées par le même coté du cerveau. Par exemple, le goût et l'odorat sont de bons exemples : les capteurs de l'odorat et du goût situés sur le palais et la langue sont connectés directement aux aires olfactives situées du même côté. Dans ce cas, on parle de latéralisation ipsi-latérale.



Télelncéphale

Les hémisphères cérébraux contiennent aussi bien de la substance blanche que de la substance grise. La

substance grise est située essentiellement à la surface du cerveau, tandis que la substance blanche se fait plus visible dans les couches internes. Elle se forme à partir des axones provenant de la matière grise, essentiellement corticale. Elle contient aussi bien des afférences en provenance du tronc cérébral ou de la moelle que d'efférences provenant du cortex ou des ganglions.

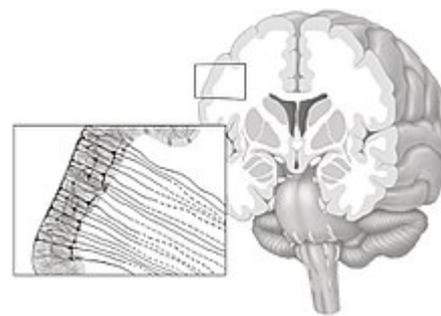
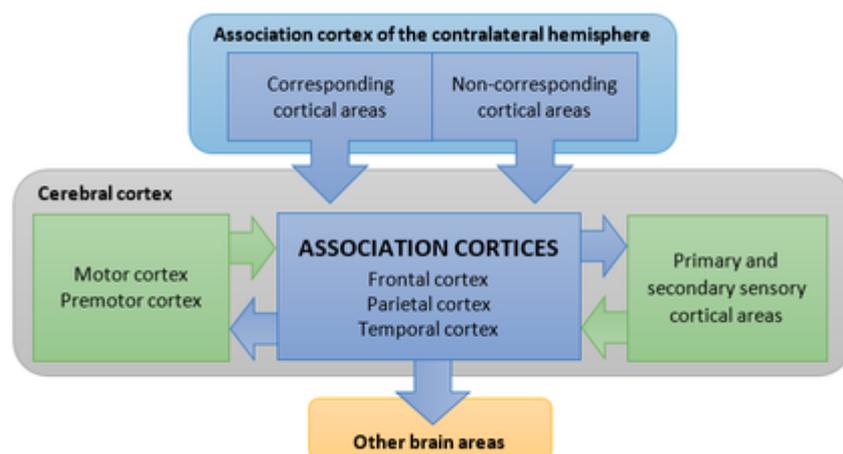


Illustration de la localisation de la substance blanche et de la substance grise cérébrale.

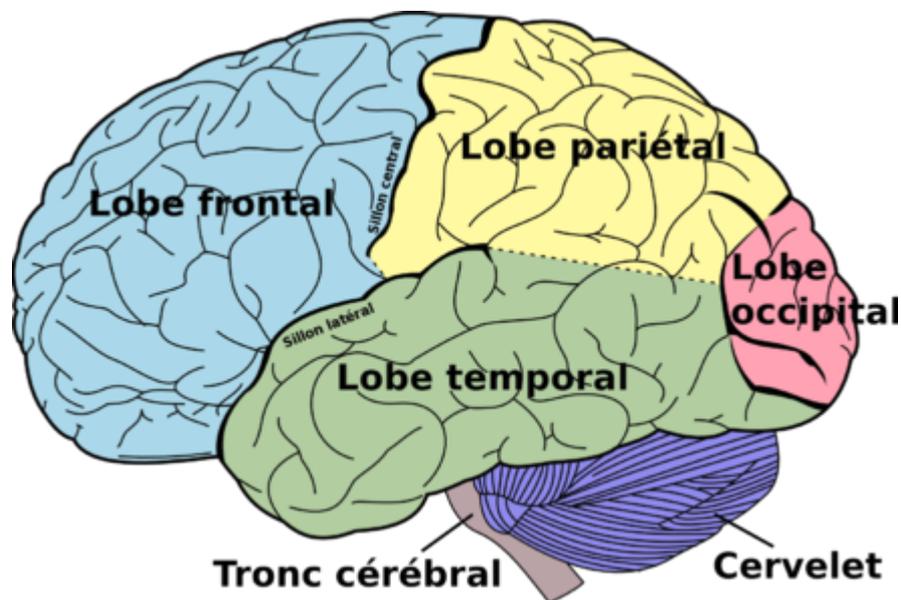
La substance grise du télencéphale

Comme dit il y a quelques chapitres, le cerveau peut globalement être découpé en plusieurs aires, à la fonction quelque peu différente. On distingue ainsi les aires sensorielles, motrices et associatives. Les aires sensorielles ou motrices sont regroupées sous le terme d'**aires sensimotrices**. Elles sont à opposer aux **aires associatives**, qui représentent plus de 80% du cerveau chez un être humain normalement constitué. Pour simplifier, les aires associatives effectuent des traitements détachés de la sensation ou de la motricité. Ils prennent en charge la mémoire, l'attention, la pensée, la cognition spatiale, l'homéostasie et bien d'autres fonctions. Pour expliciter plus simplement la différence entre aires sensorimotrices et associatives, on peut montrer ce qui se passe lors d'une lésion du cortex. Une lésion dans le cortex sensorimoteur coupe les sensations et la motricité : le patient devient paralytique, aveugle, sourd, etc. Par contre, une lésion dans le cortex associatif empêche le patient de reconnaître ce qu'il voit ou entend, ne peut plus se concentrer sur ce qu'il voit ou entend, ne savent plus quel mouvement effecteur face à telle ou telle situation, etc.



Cortex cérébral.

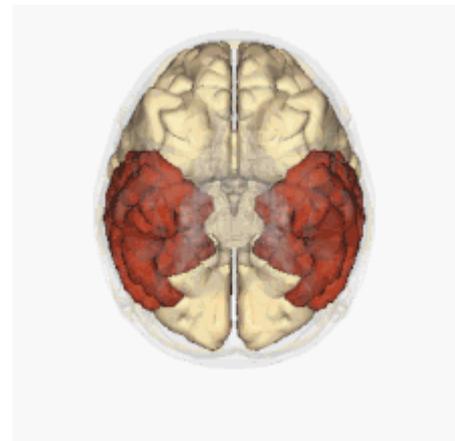
Chaque hémisphère du télencéphale est découpé par des scissures de grande ampleur en plusieurs **lobes cérébraux**, à la fonction distincte.



Lobes du cerveau.

Lobe temporal

Le **lobe temporal** est situé sous la tempe. On peut remarquer que le lobe temporal est loin d'être une entité unique. Il est découpé par plusieurs gyri en plusieurs sections. Les premières, visibles de profil, sont les lobes temporaux supérieur, inférieur et moyen (aussi appelé médian). Visibles en regardant par dessous, on peut observer les gyri parahippocampiques et fusiforme. Les premières études sur ce cortex furent les études de Kluver et Bucy, datées de 1938. L'étude princeps étudiait l'ablation du cortex temporal sur des macaques. Il est rapidement apparu que cette lésion entraînait une constellation de symptômes divers : sexualité incontrôlée, docilité, tentative de consommation d'objets qui ne peuvent pas être mangés, abolition de la peur, troubles de la mémoire et troubles de la reconnaissance visuelle. Cette constellation de symptômes est aujourd'hui appelée **syndrome de Kluver-Bucy**. Celui-ci regroupe :



Lobe temporal.

- une **surdité**, preuve que ce cortex est au mieux partiellement sensoriel ;
- des troubles de la reconnaissance des objets, lieux et visages, appelés **agnosies** ;
- des troubles de la compréhension du langage, appelés **aphasies de compréhension** ;
- une absence de peur et un **émoussement des affects** ;
- une **hypersexualité**, couplée à une **boulimie** et une **hyperoralité** (le sujet porte à la bouche tout ce qui lui passe dans la main).

Des lésions localisées entraînent des déficits plus spécifiques que le syndrome de Kluver-Bucy. Par exemple, les troubles de la reconnaissance proviennent essentiellement d'une lésion du cortex temporal inférieur, parfois du gyri fusiforme pour certains stimulus précis (visages, mots, autres). Des lésions dans le lobe temporal médian et dans le gyri parahippocampique entraînent des troubles de la mémoire. Nous détaillerons cela plus en détail dans les divers chapitres sur la vision, la mémoire, le langage, et autres.

Pour résumer, le cortex temporal prend en charge l'audition, la reconnaissance des objets, la mémoire et le langage. Les autres manifestations du syndrome de Kluver-Bucy viennent en réalité de dommages aux amygdales cérébrales, impliquées dans la gestion de la peur et la régulation émotionnelle.

Lobe frontal

Le **lobe frontal** est situé sous le front. Anatomiquement, il est découpé en cortex frontal supérieur, moyen et inférieur, avec un cortex post-central et un cortex orbito-frontal en-dessous. Une autre subdivision divise le cortex frontal en un cortex moteur et un cortex préfrontal. Le **cortex préfrontal** prend en charge des tâches non-motrices, mais intellectuelles : mémoire de travail, attention, prise de décision et autres tâches typiques de l'intellect humain. Des lésions dans cette région causent un syndrome frontal qui se manifeste par des déficits de planification, des difficultés à résoudre des problèmes, une prise de décision erratique, des déficits volitionnels. Ce syndrome a été individualisé par un cas très célèbre de patient cérébrolésé : Phineas Gage. Cet homme était un contremaître sur des chantiers de chemin de fer, né en 1823 et mort en 1860.

Le 13 septembre 1848, cet homme travaillait à mettre de la poudre dans un rocher, pour dégager une future voie de chemin de fer. Par malchance, la poudre explosa, projetant la barre à mine qu'il manipulait à travers son crâne ! Phineas Gage survécut miraculeusement, mais cet accident lui endommagea son cortex préfrontal. A la suite de cet accident, les médecins et ses proches remarquèrent des changements assez radicaux dans son comportement. Phineas avait gardé ses capacités mnésiques et intellectuelles, mais il était devenu plus impulsif, grossier, agressif, instable, capricieux. Il était aussi devenu plus apathique et manifestait un retrait social assez important, et montrait des changements d'humeur assez importants. Il avait aussi des difficultés à garder un travail.

Par contre, des lésions dans le **cortex moteur** causent des déficits moteurs, comme des paralysies. Si la lésion a lieu dans un seul hémisphère, la paralysie n'est présente que d'un côté du corps, ce qui lui donne le nom d'hémiplégie. Fait intéressant, le côté paralysé est le côté opposé à la lésion : quelqu'un avec une lésion au cortex moteur droit sera ainsi paralysé sur son côté gauche, et inversement. D'autres indices indiquent que le cortex dit moteur est impliqué dans la motricité et que la latéralisation de la motricité est contro-latérale. Par exemple, la stimulation du cortex frontal d'un hémisphère déclenche un mouvement sur l'autre côté du corps : une stimulation de l'hémisphère gauche fait bouger les membres de droite, et inversement. Cependant, cette latéralisation n'est pas parfaite, comme le montrent les expériences sur les patients split-brain et les études anatomiques. Chaque hémisphère est connecté aux deux côtés du corps, et peut donc guider main gauche et main droite. Le fait est que l'hémisphère gauche est prioritaire sur le droit pour déplacer la main gauche, et réciproquement. Seul l'hémisphère contro-latéral peut initier un mouvement de la main, l'hémisphère ipsi-latéral ne pouvant agir que sur un mouvement déjà commencé. La seule exception à cette règle est le mouvement des yeux, où chaque hémisphère peut initier un mouvement : les deux hémisphères coopèrent pour gérer les mouvements des yeux, même chez les patients split-brain.



Lobe frontal.

Lobe pariétal

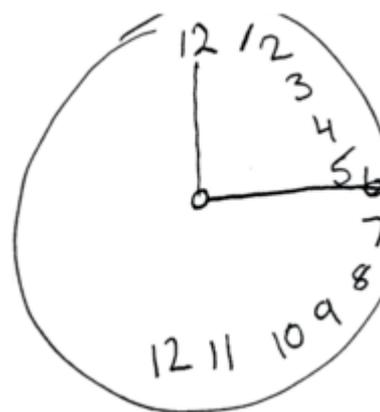
Le **lobe pariétal**, situé au sommet du crâne, est lui-même décomposé en plusieurs gyrus séparés : un gyrus supérieur, qui lui-même surmonte un gyrus inférieur, et un gyrus post-central et le prenuceus. Le rôle de ce cortex pariétal est assez difficile à décrire, surtout qu'il est subdivisé en aires cérébrales aux fonctions distinctes. Les scientifiques ont cependant des indices sur les fonctions prises en charge par le cortex pariétal, qui proviennent de l'étude des lésions de ce cortex, ainsi que des expériences de stimulations corticales. Dans les années 1940, le chirurgien Wilder Penfield et le neurologue Herbert ont stimulé électriquement certaines portions du cortex lors d'opérations à cerveau ouvert. Ils ont découvert que la stimulation du cortex pariétal cause des sensations tactiles semblables à la douleur ou au toucher : une stimulation du cerveau gauche causait des sensations la partie droite, et inversement. La première fonction de ce cortex est donc un rôle dans la perception tactile. Nous verrons dans quelques chapitres qu'une partie du cortex pariétal s'occupe de la perception tactile, portion qui porte le nom de cortex somesthésique. Des lésions de cortex entraînent des troubles de la perception tactile. Un bon moyen pour identifier ces troubles est de demander aux patients d'identifier la forme d'un objet, si ce n'est de le nommer, pendant qu'ils le tiennent dans leurs mains, en gardant les yeux fermés. Les patients avec une lésion pariétale ne peuvent pas le faire : ils souffrent d'**astéréognosie**.

Le reste du cortex pariétal a un rôle lié à l'attention et l'intégration des sensations en un tout cohérent. Ce rôle a été identifié par les études de patients qui ont des lésions dans le cortex pariétal. Ces lésions entraînent divers symptômes qui font penser à des troubles de l'attention et de la cognition spatiale. Des lésions du cortex pariétal causent des déficits d'attention spatiale, aussi bien visuels que corporels, que cognitifs : on parle d'**hémignégligence spatiale latérale**. Ce déficit attentionnel touche la perception des objets. Ces patients ne peuvent pas prendre conscience du côté gauche des objets. Par exemple, si vous leur donnez une feuille remplie de lignes, et que vous leur demandez de toutes les barrer, ils ne vont barrer que les lignes situées sur le côté droit de la feuille. De même, si vous leur demandez de dessiner une maison, ils vont seulement dessiner le côté droit, que ce soit pour reproduire un dessin de maison que de dessiner la maison de mémoire. Certains patients ne mangent que la moitié droite de leur assiette, et oublient la gauche. Ce trouble touche aussi la mémoire. Quand les patients se remémorent des souvenirs, et qu'on leur demande de décrire ce qu'ils ont vu avant leur accident, ils ne peuvent pas se rappeler de ce qui était à leur gauche.

Mais les déficits touchent aussi la perception corporelle : un côté du corps est totalement ignoré par le patient, inaccessible à sa conscience. Ces patients sont ainsi incapables de se rendre compte que leur corps



Lobe pariétal.



Exemple de dessin d'horloge réalisé par un patient atteint d'une lésion du lobe pariétal.

a un côté gauche : ils ne réagissent pas quand on touche leur corps du côté gauche, ne se rasent que du côté droit. Dans certains cas, ils pensent que ce côté gauche appartient à quelqu'un d'autre : on parle de **somatoparaphrénie**. L'exemple le plus impressionnant est celui d'un patient qui s'était réveillé en pleine nuit et qui déplaça sa jambe hors de son lit, pensant qu'elle était à un cadavre placé dans son lit par l'équipe médicale : il tomba hors de son lit sans comprendre ce qu'il s'était passé. Fait étrange, les lésions du côté droit donnent naissance à des déficits très prononcés, contrairement aux lésions de l'hémisphère gauche. La raison est simple : la latéralisation du cortex pariétal est particulièrement idiosyncratique, avec une latéralisation de l'hémisphère gauche, mais pas de l'hémisphère droit ! L'hémisphère droit prend en charge les deux côtés du corps, tandis que l'hémisphère gauche ne prend en charge que la droite. En cas de lésion du côté droit, l'hémisphère gauche ne peut prendre en charge que le côté droit, donnant de lourds déficits du côté gauche du corps.

Plus rarement, des lésions très localisées du cortex pariétal donnent un **syndrome de Gertsman**. Celui-ci associe les symptômes suivants : une incapacité à nommer ses doigts (agnosie digitale), une dyscalculie (troubles du calcul), des difficultés d'écriture (dysgraphie) et une difficulté à différencier sa droite de sa gauche. Typiquement, les sujets ont du mal à faire certaines calculs simples, comme des multiplication ou des divisions, parfois des additions ou des soustractions. L'existence de ce syndrome suggère que le cortex pariétal serait lié d'une manière ou d'une autre aux capacités d'apprentissage du calcul et de la numération, bien que les recherches suggèrent aussi une implication des cortex temporaux et frontaux. Diverses hypothèses disent que les capacités de représentation mentales des nombres seraient, en partie, des représentations spatiales. D'où une implication du cortex pariétal dans le calcul et la numération. Le cortex pariétal se chargerait des calculs approximatifs, ainsi que des calculs exacts, les deux étant prises en charge par des aires distinctes du cortex pariétal. Les calculs exacts se baseraient sur une représentation verbale des nombres, alors que les calculs approximatifs utilisent une représentation visuelle des nombres (une droite graduée purement mentale, par exemple). On peut ainsi distinguer deux systèmes de calcul : un système analogique pariétal et un système symbolique lié aux aires du langage. Les expériences d'imagerie auraient localisé le système analogique dans le sillon intrapariétal. Cette zone cérébrale est activée lors des comparaisons de petites quantités et des additions/soustractions approximatifs. Les calculs exacts, plus verbaux, seraient localisés dans le gyrus angulaire gauche. Celui-ci serait le lieu de mémorisation des tables de multiplication/d'addition/etc. Fait intéressant, cette aire cérébrale est celle qui est lésée dans le syndrome de Gertsman. Les débats à ce sujet sont loin d'être clos et la recherche avance lentement, mais sûrement.

Lobe occipital

Le **lobe occipital**, à l'arrière de la tête, est spécialisé dans la vision. Des lésions dans cette zone causent des déficits visuels, comme une cécité ou une incapacité à percevoir les couleurs ou le mouvement. Il s'agit d'un lobe purement sensoriel, sans fonction motrice ou associative. C'est d'ailleurs le seul à être dans ce cas. Nous détaillerons ce lobe dans le chapitre sur la vision. Il faut cependant signaler que le lobe occipital n'est pas le seul à être impliqué dans la vision : par exemple, il ne prend pas en charge la reconnaissance des objets, chose qui est du ressort du lobe temporal. Les traitements effectués par le lobe occipital sont extrêmement simples, et ne permettent pas d'attribuer une signification à ce qui est perçu.

Lobes insulaires et limbiques

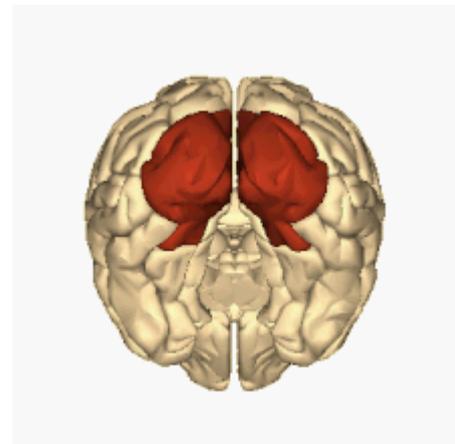
Caché sous la surface du crâne, on trouve aussi le **lobe insulaire** et un **lobe cingulaire**. L'aire cérébrale la plus connue de ce système est l'**amygdale cérébrale**. Il s'agit d'une aire dédiée à la peur et aux émotions fortes. Plus précisément, c'est cette aire qui mémorise le lien entre une émotion à une situation : cet apprentissage émotionnel permet de reconnaître des situations dangereuses ou plaisantes que l'on a déjà rencontré.

Juste au-dessus de cette amygdale, on trouve l'**hippocampe**, une aire dédiée à la mémorisation des souvenirs et connaissances. Des lésions à l'hippocampe donnent souvent des amnésies dites antérogrades, qui ne ressemblent pas du tout à ce qu'on appelle amnésie dans le sens courant. : le patient ne peut plus former de nouveaux souvenirs, alors que les anciens souvenirs sont intacts. Les patients atteints ont conservés leurs souvenirs et connaissances d'avant l'accident, dans une certaine mesure : les patients peuvent avoir oublié quelques mois ou années avant l'accident, mais rarement plus. La capacité à apprendre et à mémoriser est par contre fortement dégradée : ils ne peuvent plus mémoriser de nouvelles connaissances ou acquérir de souvenirs. Le cas le plus connu est le patient Henri Mollaison, qui s'est vu retirer la totalité de son hippocampe à la suite d'une opération chirurgicale destinée à soigner ses crises d'épilepsie. Il était incapable de mémoriser un visage, de reconnaître les médecins qui le soignaient depuis des années, ne pouvait se souvenir de sa nouvelle adresse ni reconnaître les lieux alentours, etc. Sa mémoire était littéralement celle d'un poisson rouge : vous pouviez parler avec lui, ressortir de la pièce et y revenir une minute plus tard pour constater que ce patient aurait oublié qu'il vous a déjà vu et penserait que c'était la première fois que vous le voyiez. Par contre, sa mémoire ancienne, ses souvenirs datant de quelques années avant l'accident étaient totalement préservés.

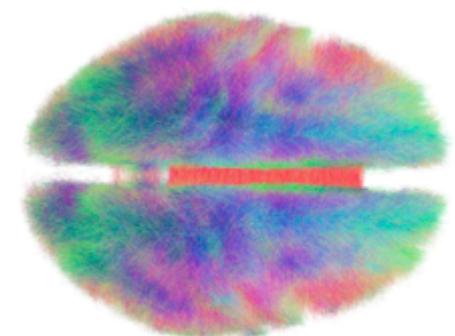
La substance blanche du télencéphale

La substance blanche comprend certes des axones isolés, qui relient des aires cérébrales proches entre elles, mais pas seulement. Si la plupart des axones sont relativement courts, il existe quelques fibres myélinisées très longues qui permettent à des aires cérébrales distantes de communiquer entre elles. Ces fibres longues forment de véritables nerfs cérébraux, qui portent le nom de faisceaux (le terme nerf est réservé au système nerveux périphérique). Les fibres longues ne représentent que quelques pourcents de la substance blanche totale, la majorité des connexions cérébrales étant locales, de courte portée. La proportion de fibres longues varie cependant avec l'âge, avec une augmentation assez marquée lors du développement et une relative diminution lors du vieil âge.

Les chercheurs ont depuis longtemps tenté de cartographier les fibres/faisceaux, afin d'étudier la connectivité cérébrale. Les techniques pour cela sont peu nombreuses, sans compter que leur fiabilité n'est



Lobe occipital.



Exemple de connectome.

pas toujours parfaite : chaque individu a quelques différences idiosyncratiques, sans doute liées à l'apprentissage). Quoiqu'il en soit, une cartographie complète des connexions entre aires cérébrales d'un individu forme ce qu'on appelle un **connectome**.

Classification des fibres cérébrales

Les fibres cérébrales peuvent se classer en trois grand types : les fibres inter-hémisphériques, d'association et de projection. Ces termes semblent barbares, mais leur signification est transparente. Les fibres de projection relient le cerveau et le reste du corps. Ce sont essentiellement des fibres motrices ou sensorielles. Les premières naissent dans le cerveau, mais en sortent : ce sont des fibres motrices. Les fibres sensorielles prennent naissance dans la moelle épinière ou dans le SNP, mais rentrent dans le cerveau. Les fibres de projection les plus connues sont clairement les radiations acoustiques et optiques, des prolongements des nerfs optiques et auditifs dans le cerveau. On pourrait aussi citer la capsule interne, qui transmet certaines commandes motrices vers la moelle épinière. Ces fibres de projection sont à opposer aux autres fibres, qui restent cloîtrées dans le cerveau : elle y prennent naissance et n'en sortent pas. Ces sont les fibres inter-hémisphériques et d'association. Les premières, les fibres inter-hémisphériques, relient les deux hémisphères cérébraux entre eux. Les fibres d'associations restent dans leur hémisphère de naissance et permettent à des aires d'un même hémisphère de communiquer.

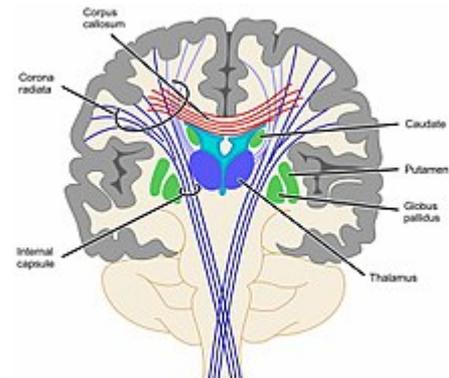
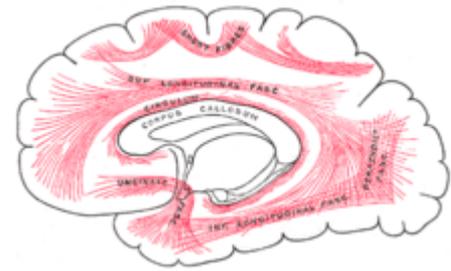


Illustration de quelques fibres importantes.

Les fibres les plus importantes sont les **faisceaux inter-hémisphériques**, qui relient entre eux les deux hémisphères cérébraux. Ces fibres inter-hémisphériques vont donc traverser le sillon inter-hémisphérique. Ces fibres sont assez peu nombreuses, au nombre de cinq. La plus importante d'entre elle est de loin le **corps calleux**, une fibre posée sur le diencephale. Certaines formes très graves d'épilepsies se soignent en sectionnant ce corps calleux, pour limiter l'étendue des crises à un hémisphère. Mais le corps calleux n'est pas la seule fibre inter-hémisphérique : on trouve aussi la commissure antérieure et la commissure postérieure, le fornix (aussi appelé commissure hippocampale) et la commissure habénulaire. La section de ces fibres inter-hémisphériques empêche les hémisphères cérébraux de communiquer, ce qui entraîne des déficits assez intéressants à étudier. Bizarrement, les déficits sont subtils, et une personne sans corps calleux peut fonctionner tout à fait normalement dans la vie quotidienne après une rééducation. Mais, et c'est plus intéressant, on observe des troubles du langage et/ou moteurs dans des expérimentations. Les observations sur les patients sans corps calleux (patients split-brain) ont permis d'étudier la répartition de certaines fonctions entre les hémisphères. C'est par exemple pour cela que vous avez appris que l'hémisphère gauche est celui du langage (affirmation que nous nuancerons dans les chapitres finaux).

Les **faisceaux d'association**, intra-hémisphériques, comprennent aussi bien les fibres courtes que longues, mais ces premières sont souvent omises en raison de leur grand nombre. Les fibres courtes relient des gyrus adjacents et se reconnaissent à leur forme arquée. Du fait de leur forme, on les nomme souvent les fibres en U. Les fibres longues d'association sont assez peu nombreuses, aussi nous n'allons n'en citer que quelques uns : le faisceau arqué, le cingulum, les faisceaux longitudinaux supérieur et inférieur. Le

faisceau arqué relie le cortex temporal et le cortex frontal. Plus précisément, il relie deux aires cérébrales assez connues : l'aire de Broca et l'aire de Wernicke. Ces deux aires étaient autrefois considérées comme les aires du langage : l'aire de Broca était considérée comme l'aire de production du langage alors que l'aire de Wernicke était considérée comme l'aire de sa compréhension. Le faisceau arqué, dans ces anciennes théories, avait un rôle assez important dans les traitements linguistiques : il permettait de faire le lien entre compréhension et production. Typiquement, des lésions du faisceau arqué se traduisent par des difficultés de répétition verbale (aphasie de conduction). Nous détaillerons ce point dans le chapitre sur le langage. Les faisceaux longitudinaux supérieur et inférieur relient le cortex occipital avec le cortex frontal et le cortex pariétal, le cingulum est un faisceau interne au lobe limbique, etc.



Faisceaux d'association.

Syndromes et maladies de la substance blanche

Contrairement à la substance grise, la substance blanche a la possibilité de se régénérer. On pourrait donc croire que les maladies de la substance blanche entraînent moins de déficits et que ceux-ci sont réversibles avec le temps. C'est le cas dans la plupart des situations, mais des exceptions existent. La plupart de ces maladies touche aussi la substance grise, mais certaines sont spécifiques à la substance blanche. Ces maladies qui touchent uniquement la substance blanche cérébrale sont appelées des **leucoencéphalopathies**. La première classe de maladies de ce type est celui des maladies démyélinisantes, qui vont toucher spécifiquement la substance blanche. Le cas le plus iconique est clairement celui de la sclérose en plaque, qui touche le système nerveux central et donc le cerveau. Mais les leucoencéphalopathies peuvent avoir des origines très diverses : entre les tumeurs, les hémorragies dans la substance blanche, les ischémies cérébrales, et autres maladies, le choix est large.

Parmi les lésions de la substance blanche, la section du corps calleux est de loin celle qui est la plus intéressante. Certains patients naissent sans corps calleux, situation qui porte le nom d'agénésie du corps calleux. D'autres patients ont vu leur corps calleux sectionné par une tumeur, un infarctus cérébral ou une hémorragie, bien que cela soit plus rare. Enfin, d'autres patients se sont vu sectionner chirurgicalement le corps calleux, pour soigner des crises d'épilepsie sévères, opération qui s'appelle une callectomie. Les patients sans corps calleux sont appelés des **patients split-brain**. Ils se portent relativement bien, et ne montrent pas toujours de déficits évidents, certains patients étant totalement asymptomatiques ! Les déficits sont souvent des troubles du langage ou de la cognition, plus rarement des troubles moteurs. Les déficits moteurs sont les plus visibles, les autres troubles se faisant discrets et ne pouvant être mis en évidence que dans ces contextes expérimentaux. Voyons donc comment s'expriment ces troubles moteurs. Pour les mouvements acquis avant la section du corps calleux, on n'observe pas de déficits évidents, les deux hémisphères jouant leur partition chacun de leur côté : les patients savent encore nager, manger, courir, cuisiner, jouer du piano, etc. Bizarrement, les tâches qui demandent une bonne coordination des deux mains ne montrent pas de déficits évidents chez les patients split-brain : on a notamment un exemple de patient split-brain qui est un expert en assemblage de voitures de modélisme. Il existe même des situations où les patients split-brain ont de meilleures performances que les sujets d'un groupe contrôle (voir l'étude de Franz et de ses collègues, datée de 1996) ! Par exemple, si on leur demande de dessiner en

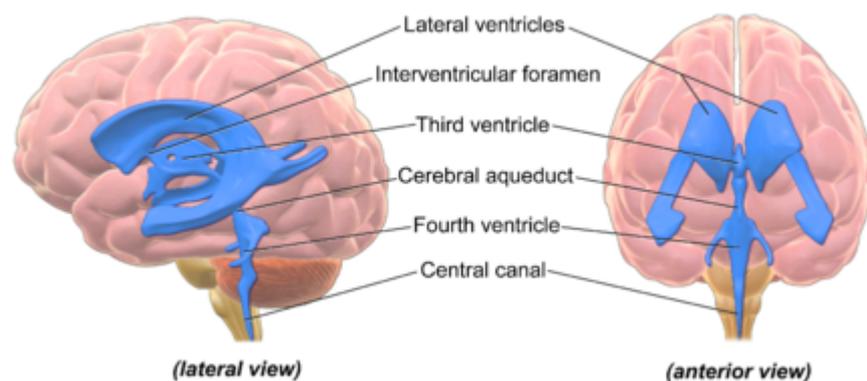
même temps un dessin avec la main gauche, et un autre avec la main droite, les patients split-brain y arrivent sans difficulté. Mais attention : cela demande des dessins similaires et généralement symétriques. Cela vient du fait que les sujets contrôlé essayent de synchroniser le mouvement des deux mains : le mouvement effectué par une main perturbe l'autre. Chez les patients split-brain, chaque hémisphère peut initier de lui-même un mouvement. Cela donne des situations où une main semble agir de sa propre volonté sans que le patient puisse la contrôler : c'est le syndrome de la main étrangère. Par exemple, un patient qui s'habille de la main gauche verra sa main droite enlever et défaire les vêtements qu'il vient d'enfiler. Ou encore, un patient qui se brosse les dents de la main droite verra sa main gauche retirer la brosse à dents et la remettre dans le pot. Mais ces troubles disparaissent quelques semaines ou mois après une lésion du corps calleux : les autres commissures compensent progressivement la perte du corps calleux.

Outre les sections localisées, la substance blanche peut présenter des lésions diffuses formées d'un grand nombre de petites lésions disséminées dans le cerveau. On observe à l'imagerie médicale des réductions de la densité de la substance blanche, assez peu localisées. Ce "syndrome" d'altération axonale encéphalique diffuse, est appelée la **leucoaraïose**. Elle est très fréquente chez les personnes âgées, et encore plus si celles-ci ont eu des accidents vasculaires cérébraux. Au niveau clinique, cette leucoaraïose peut être totalement asymptomatique chez certains patients, tandis que d'autres présenteront des troubles neurologiques diffus. Typiquement, les patients présentent tous des problèmes cognitifs plus ou moins légers : ralentissement psychomoteur, baisse de l'attention ou de l'intellect, plus rarement des troubles mnésiques. Les troubles moteurs sont aussi souvent présents et se traduisent par des problèmes de locomotion, avec une démarche altérée. Les origines de la leucoaraïose sont encore mal connues et les hypothèses encore nombreuses. On sait cependant que l'âge est un facteur de risque assez important, de même que l'hypertension artérielle.

Les méninges et le système ventriculaire

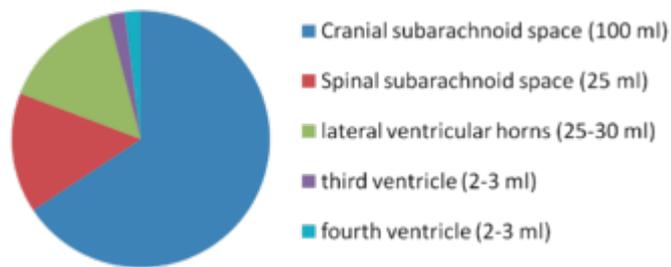
Le cerveau et la moelle épinière sont protégées par le crâne et par les os de la colonne vertébrale, mais cela ne suffit pas à protéger le cerveau contre les chocs violents. Heureusement, le cerveau et la moelle épinière sont protégés par un second système de protection, formé par ce qu'on appelle les méninges. Pour être précis, le système nerveux central baigne dans un **liquide cérebrospinal**. Ce liquide céphalo-rachidien est produit par filtrage du sang et retourne dans la circulation après un certain temps. Il s'agit d'un liquide de couleur blanche, de pH neutre (7,2), de densité proche de l'eau (1.005). Sa composition chimique ressemble à celle du plasma mais en diffère : il est notamment très pauvre en protéines et en cellules, à l'exception des lymphocytes (3 à 5 par cm³). Ses fonctions sont assez nombreuses : il garantit la flottabilité du cerveau, amorti les chocs, alimente le cerveau en nutriments et nettoie le cerveau de ses déchets. Premièrement, le cerveau flotte dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui diminue fortement son poids. Sans cela, le cerveau chuterait et s'engagerait dans le trou occipital (ce qui arrive dans certaines situations pathologiques, comme on le verra plus tard). Ensuite, ce liquide amorti les chocs ou les mouvements soudains grâce à sa viscosité. Ce liquide est aussi drainé après avoir capté les déchets du métabolisme cérébral, ce qui "nettoie" le cerveau.

Système ventriculaire



Ventricules cérébraux.

Dans le cerveau, le liquide cérebrospinal circule dans des cavités : **les ventricules cérébraux**. Il existe en tout quatre ventricules, deux dans le télencéphale, un dans le thalamus et un quatrième ventricule situé sous le cervelet. Ces ventricules communiquent entre eux par divers conduits, le liquide circulant des deux premiers ventricules vers le troisième, puis le quatrième. Le foramina interventriculaire connecte les ventricules latéraux au troisième ventricule. L'aqueduc de sylvius connecte le troisième ventricule au quatrième. Les ouvertures latérales connectent le quatrième ventricule aux méninges.



Volume des différents ventricules.

Parois des ventricules

Les ventricules sont tapissés de cellules gliales spéciales, les **épendymocytes**, qui possèdent un cil dont la motricité permet d'entraîner le liquide céphalo-rachidien dans le système ventriculaire. Le liquide cérébrospinal est produit dans les ventricules en filtrant le plasma sanguin, au niveau des **plexus choroïdes**. Ceux-ci sont constitué d'un amas de vaisseaux sanguins, séparés du ventricule par une membrane composée d'épendymocytes. Cette membrane contient cependant quelques interstices, où les vaisseaux sanguins sont au contact du ventricule.

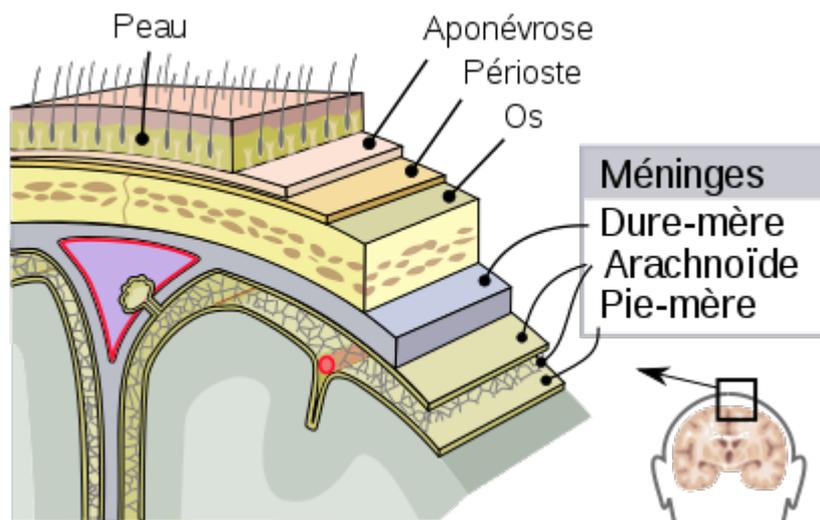
Sécrétion du liquide céphalo-rachidien

La sécrétion du liquide céphalo-rachidien est le produit d'un échange d'ions entre le sang et les ventricules. Dans les grandes lignes, l'eau des vaisseaux sanguins est attirée dans les ventricules, au point de traverser les interstices ou les épendymocytes. Pour cela, les épendymocytes capturent le sodium de manière passive du côté des vaisseaux sanguins, avant de le sécréter dans les ventricules grâce à des pompes à sodium localisées sur leur membrane interne (du côté du ventricule). Le gradient de concentration ainsi formé tend à attirer l'eau des vaisseaux sanguins par osmose. D'autres pompes rejettent aussi divers ions, tels que le chlore, de l' HCO_3^- et de l' HCO^- dans le liquide céphalo-rachidien. Pour résumer, les épendymocytes servent de barrière aux ions, qui ne peuvent pas les traverser. Il en est de même pour les cellules ou protéines, du fait de leur trop grande taille. L'imperméabilité aux ions, du moins ceux qui ne sont pas sécrétés activement par des pompes, permet de conserver le pH du liquide céphalo-rachidien dans des bornes acceptables. Ainsi, cela protège le cerveau de variation du pH du sang ou de variations de la teneur en ions.

Méninges

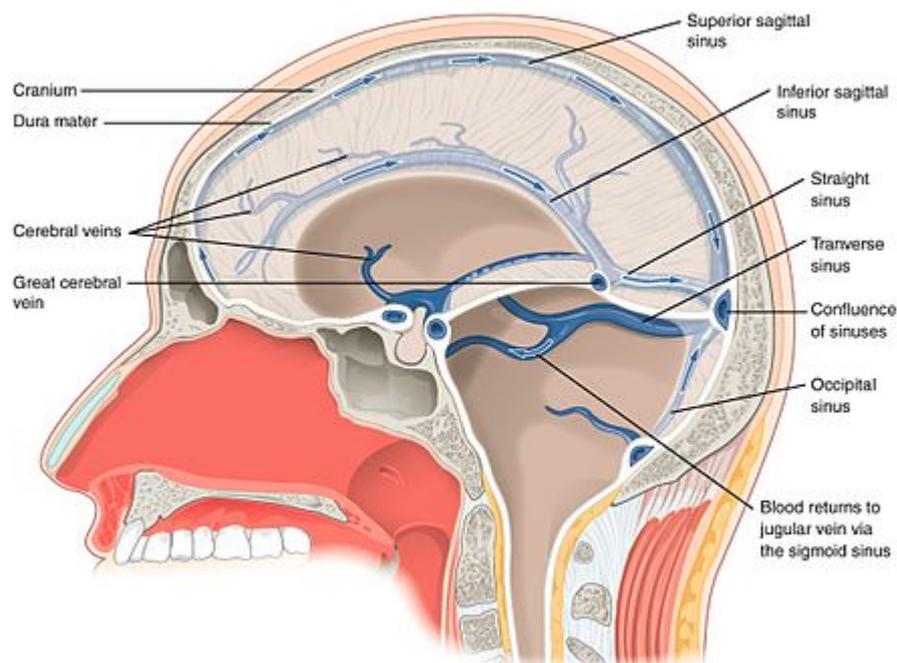
Les **méninges** enveloppent le cerveau et la moelle épinière. Leur but est de protéger le système nerveux des chocs. De plus, elles alimentent le système nerveux en nutriments et jouent un rôle dans l'immunité du cerveau. Les méninges sont composées de plusieurs couches de tissu, séparées par vides éventuellement remplis de liquide céphalo-rachidien. Dans chaque couche, on trouve quelques récepteurs de la douleur, qui font que l'on peut avoir mal à la tête. En partant des os qui entourent le cerveau et la moelle épinière, on trouve trois couches : la **dure-mère**, l'**arachnoïde** et la **pie-mère**. L'arachnoïde et la pie-mère sont souvent regroupées dans ce qu'on appelle les méninges molles, pour les distinguer des méninges dures (la dure-mère). On trouve du liquide céphalo-rachidien entre les méninges molles.

Dure-mère



Méninges

La dure-mère est une couche dure, fibreuse, qui accroche aux os situés au-dessus. Elle est divisée en une **couche épidurale** qui adhère aux os du crâne, et une **couche méningée** au contact des méninges. Dans le cas général, ces deux couches sont posées les unes au-dessus des autres, sans qu'il n'y ait d'espace entre les deux. Mais à certains endroits, les deux couches sont séparées par un petit espace dans lequel circulent des veines qui drainent le cerveau : les **sinus veineux**. Ces sinus veineux reçoivent du sang de la part de certaines veines cérébrales et convergent vers la veine jugulaire interne (et quelques autres veines situées à côté).

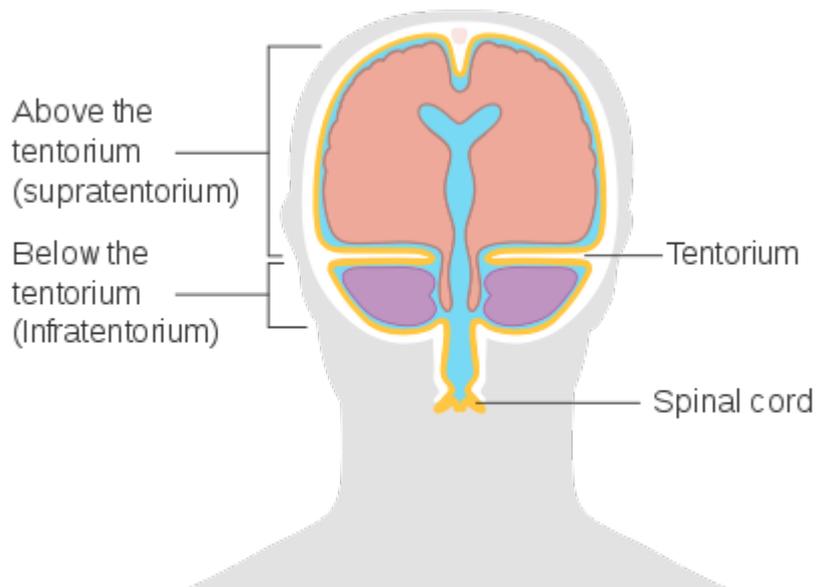


Sinus veineux.

Il existe un espace virtuel entre les os du crâne et la dure-mère (la couche épidurale), nommé **espace épidural**. Cet espace est le lieu de circulation d'artères et de veines qui alimentent ou drainent les

méninges et les os du crâne. C'est dans cet espace que se pratique anesthésie péridurale : il suffit d'introduire un anesthésiant dans l'espace péridural, afin que celui-ci atteigne directement le cerveau, à des doses efficaces. Elle se pratique lors de l'accouchement, mais aussi dans des opérations du cerveau ou du thorax.

Le feuillet méningé recouvre le crane totalement, y compris dans les portions où celui-ci forme des replis. Elle forme notamment une saillie entre les deux hémisphères du cerveau, cette saillie étant nommé la faux du cerveau. Il en est de même pour le cervelet, cette autre saillie formant la faux du cervelet. Enfin, une autre saillie rentre dans l'espace qui sépare le cerveau et le cervelet, formant la tente du cervelet.



Tente du cervelet.

Arachnoïde

En dessous de la dure-mère, on trouve l'arachnoïde, une couche qui ressemble à une toile d'araignée. Elle est composée de fibres élastiques, certaines étant composées de collagène. Contrairement à la dure-mère, l'arachnoïde a une consistance plutôt molle. De plus, elle ne contient pas de vaisseaux sanguins. La matière de l'arachnoïde forme des **villosités arachnoïdiennes**, des excroissances qui se jettent dans les sinus veineux de la dure-mère. Ces villosités permettent au liquide céphalo-rachidien usagé de retourner dans la circulation sanguine, et d'y être drainé. Ces villosités servent de valves à sens unique, permettant au liquide céphalorachidien de sortir des méninges, mais pas d'y rentrer. Cela permet de réguler la pression du liquide céphalo-rachidien, en augmentant ou diminuant le drainage. Ainsi, sauf lors de certaines pathologies, la pression du liquide céphalorachidien est supérieure à la pression sanguine.

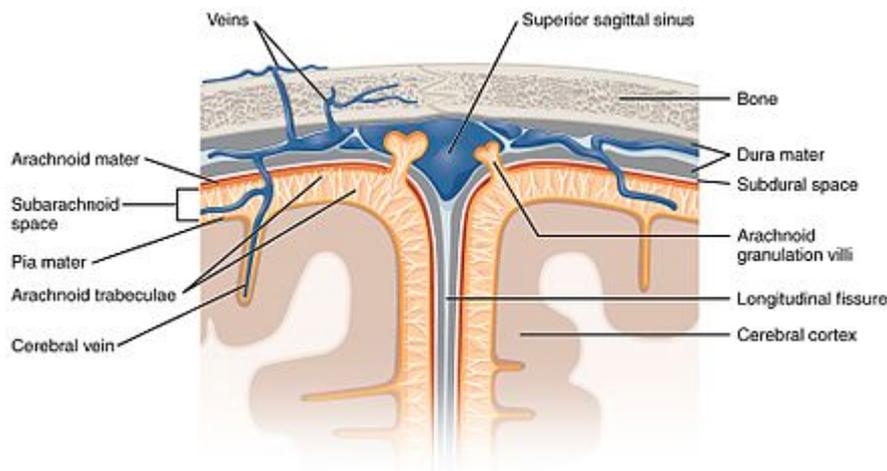
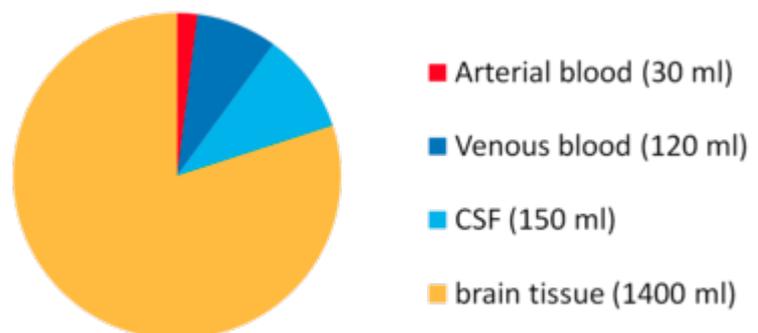


Illustration es villosités arachnoïdiennes.

Pie-mère

La pie-mère est la couche de méninges en contact avec le cerveau. Elle est partiellement parcourue par de nombreux vaisseaux sanguins, ce qui permet de la diviser en deux couches : une **couche épipiale** parcourue par de grosses veines et l'**intima pia** imperméable, percée de trous qui laissent passer les capillaires cérébraux (les espaces de Virchow-Robin).

Maladies des méninges et ventricules



Volumes approximatifs du cerveau, du sang et autres composants du crâne, chez un sujet sain.

Les méninges et ventricules ne sont pas exempts de tout dysfonctionnement ou d'infections. Ces maladies se traduisent par plusieurs syndromes bien connus, les plus connus étant l'hypertension intracrânienne et le syndrome méningé. Ces deux syndromes peuvent être causés par des maladies extrêmement diverses, qu'il vaut mieux connaître.

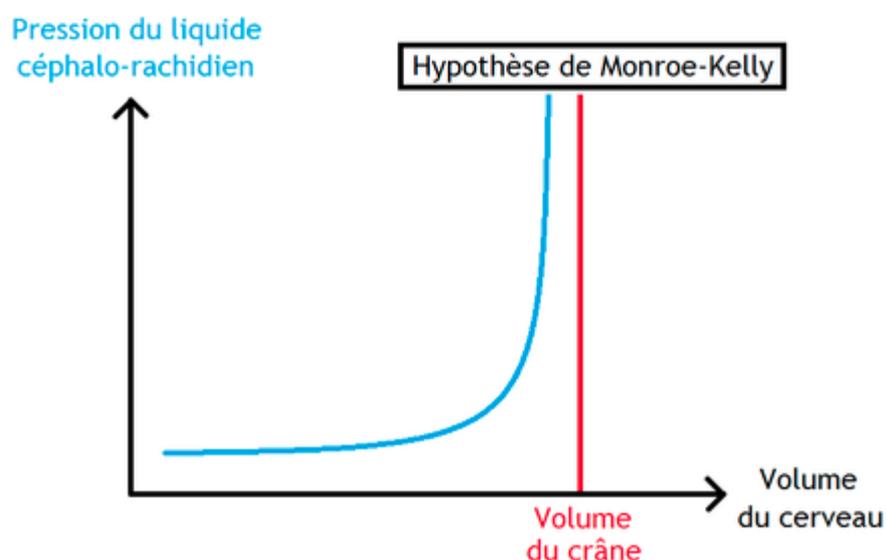
Les syndromes

Les syndromes sont des groupes de symptômes qui surviennent en même temps chez un patient. La plupart sont spécifiques de certaines maladies, et les méninges n'échappent pas à la règle. Les atteintes des

méninges se traduisent par divers syndromes, comme l'hypertension intracrânienne. Dans ce qui va suivre, nous allons étudier le syndrome méningé et l'hypertension intracrânienne.

L'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne est une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien : on parle d'**hypertension intracrânienne**. L'existence de cette augmentation de pression s'explique facilement par la rigidité du crane. Le crane, osseux, ne peut pas se déformer : son volume reste constant. Ce volume doit accepter aussi bien le cerveau que le liquide céphalorachidien et le sang qui circule dans le crane. Si l'un d'entre eux voit son volume augmenter, les autres doivent se compresser, augmentant la pression à laquelle ils sont soumis. Par exemple, si le cerveau gonfle (à cause d'un oedeme), le sang et le liquide céphalorachidien sont comprimés, ce qui augmente leur pression. Le cerveau étant relativement peu compressible, et le volume sanguin étant régulé assez finement, c'est généralement le liquide céphalorachidien qui est comprimé en priorité. Cette constance du volume crânien, et ses conséquences, sont nommées sous le terme d'**hypothèse de Monro-Kellie**.



Ce graphique illustre la relation entre volume du cerveau et pression intracrânienne, d'après l'hypothèse de Monro-Kelly.

Les signes de l'hypertension intracrânienne sont différents selon la rapidité d'installation. Quand elle se développe progressivement, de manière chronique, l'hypertension intracrânienne se traduit par des troubles de la marche, souvent couplés à une réduction des capacités intellectuelles, des problèmes de motricité et des troubles sphinctériens qui sont loin d'être caractéristiques. Les hypertensions intracrâniennes soudaines ont des signes assez clairs : maux de tête, vomissements en jets, troubles de la vision et parfois troubles de la vigilance et de la conscience.

Syndrome méningé

Le syndrome méningé est assez ressemblant au syndrome précédent, mais qui est cependant quasi-pathognomonique d'une atteinte des méninges : céphalées soudaines (souvent très fortes), raideur de la nuque, vomissements (en jet), éventuellement accompagnés d'une irritabilité, d'une photophobie et/ou d'une phonophobie. Les ressemblances sont donc nombreuses : troubles de la vision, maux de tête et

vomissements sont communs à toute atteinte du système méningé et ventriculaire. Par contre, la raideur de la nuque est pathognomonique d'une atteinte méningée. De plus les maux de tête liés à une méningite sont d'apparition rapide, brutale, soudaine.

Les maladies des méninges

Les maladies des méninges sont assez rares, mais il en existe quelques unes. Elles se traduisent toutes soit par un syndrome méningé, soit par une hypertension intracrânienne. Cependant, la réciproque n'est pas vraie pour l'hypertension intracrânienne, qui peut avoir des causes purement cérébrales : tumeur, hémorragie cérébrale, et ainsi de suite.

Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie provient d'une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien. Cette augmentation de la pression a tendance à appuyer fortement sur les parois du crâne et du cerveau, pouvant carrément dilater celui-ci dans certains cas extrêmes. Certaines hydrocéphalies sont suffisamment légères et progressives pour ne pas entraîner de symptômes : on parle alors d'*hydrocéphalie occulte*. Mais celles-ci sont relativement rares comparé aux **hydrocéphalies symptomatiques**, dites actives. Les symptômes de cette maladie sont loin d'être caractéristiques, tout symptôme neurologique pouvant apparaître. On observe cependant assez souvent des maux de tête, liés à la compression du cerveau et des méninges par la pression intracrânienne, couplés avec des nausées et éventuellement des vomissements.



Crâne d'un hydrocéphale.

Généralement, elle naît d'une obstruction des voies d'évacuation du liquide céphalo-rachidien. On parle alors d'**hydrocéphalie obstructive**. Celle-ci survient à cause d'une tumeur, d'une hémorragie méningée, ou d'une inflammation. Le gonflement du cerveau ou des méninges peut alors bloquer les voies d'évacuations du liquide céphalorachidien qui s'accumule dans les méninges, faisant gonfler celles-ci. Quelques cas proviennent de malformations congénitales, quand le développement du cerveau ou de la boîte crânienne est perturbé in-utero, à cause d'anomalies génétiques, d'hémorragies ou d'infections.

L'hydrocéphalie obstructive est à comparer à l'**hydrocéphalie non-obstructive**. L'hydrocéphalie non-obstructive peut avoir plusieurs causes. Par exemple, il se peut que le liquide céphalo-rachidien soit produit en excès. Ce cas, relativement rare, est signe que les plexus choroïdes dysfonctionnent. Cliniquement, les seuls cas de surproduction de liquide céphalorachidiens s'observent lors de tumeurs des plexus choroïdes. Une seconde cause possible est une réduction du drainage veineux. Enfin, on peut signaler que certaines maladies peuvent limiter l'absorption du liquide céphalorachidien par les villosités arachnoïdiennes. Le cas le plus clair est celui où ces villosités sont inexistantes, parce qu'elles ne se sont pas formées lors du développement.

Un troisième type d'**hydrocéphalie à pression normale** est aussi souvent mentionné dans la littérature. Cette hydrocéphalie est d'installation progressive, chronique. Elle apparaît chez le sujet âgé, de plus de 40 ans. Elle se manifeste par un tableau neurologique qui implique systématiquement des troubles

de la marche. Sont parfois présents altérations intellectuelles, problèmes de mémoire, état dépressif ou apathique. Les troubles de la motricité sont aussi fréquents, de même que des troubles sphinctériens. Le mécanisme, ainsi que la cause de cette maladie, sont mal connus.

Type d'hydrocéphalie	Mécanisme	Causes
Hydrocéphalie obstructive	Blocage de l'évacuation du liquide céphalorachidien.	Tumeur, hémorragie, inflammation, malformation congénitale.
Hydrocéphalie non-obstructive	Sur-sécrétion du liquide céphalorachidien.	Tumeur des plexus choroïdes (papillome).
	Mauvais drainage veineux.	Inflammation, autre.
	Malabsorption du liquide céphalorachidien.	A-genèse des villosités arachnoïdiennes.
Hydrocéphalie à pression normale	Autre	Autre

Méningites

Les infections des méninges ne sont autre que les fameuses **méningites**. Si le terme méningite est encore utilisé, il faut cependant signaler que celle-ci est presque toujours secondée par une encéphalite (inflammation du cerveau), méninges et cerveau étant très proches l'un de l'autre. Cependant, on peut parler de méningite quand l'encéphalite reste à la surface du cerveau et ne pénètre pas en profondeur. Dans une telle situation, les troubles neurologiques sont généralement légers. Les méningites peuvent être aussi bien virales que bactériennes, plus rarement fongiques. Dans les régions occidentales, le virus de l'herpès est un virus à l'origine de nombreux cas de méningites, méningites avec une encéphalite concomitante très fréquente. Pour les méningites sceptique (bactériennes), les streptocoques sont les agents infectieux les plus fréquents, suivi par la bactérie Escherichia coli, les pneumocoques et méningocoques. Sa présentation clinique est souvent différente de l'hypertension intracrânienne vraie, mais on retrouve les maux de tête ainsi que les nausées/vomissement, avec une raideur de la nuque.

Hémorragies et tumeurs méningées

Il est aussi possible que les méninges soient le lieu d'**hémorragies méningées**. Enfin, citons les rares cas de **tumeurs méningées**. Les tumeurs méningées peuvent se former dans la dure-mère : on parle alors de méningiomes. Ces méningiomes sont pour la majorité bénignes. Elles sont souvent séparées du cerveau par une sorte d'espace vide, ce qui permet de les retirer assez facilement par chirurgie. Elles sont diagnostiquées le plus souvent chez les personnes de 40 à 50 ans, mais se développent très lentement, d'une manière extrêmement progressives.

Résumé

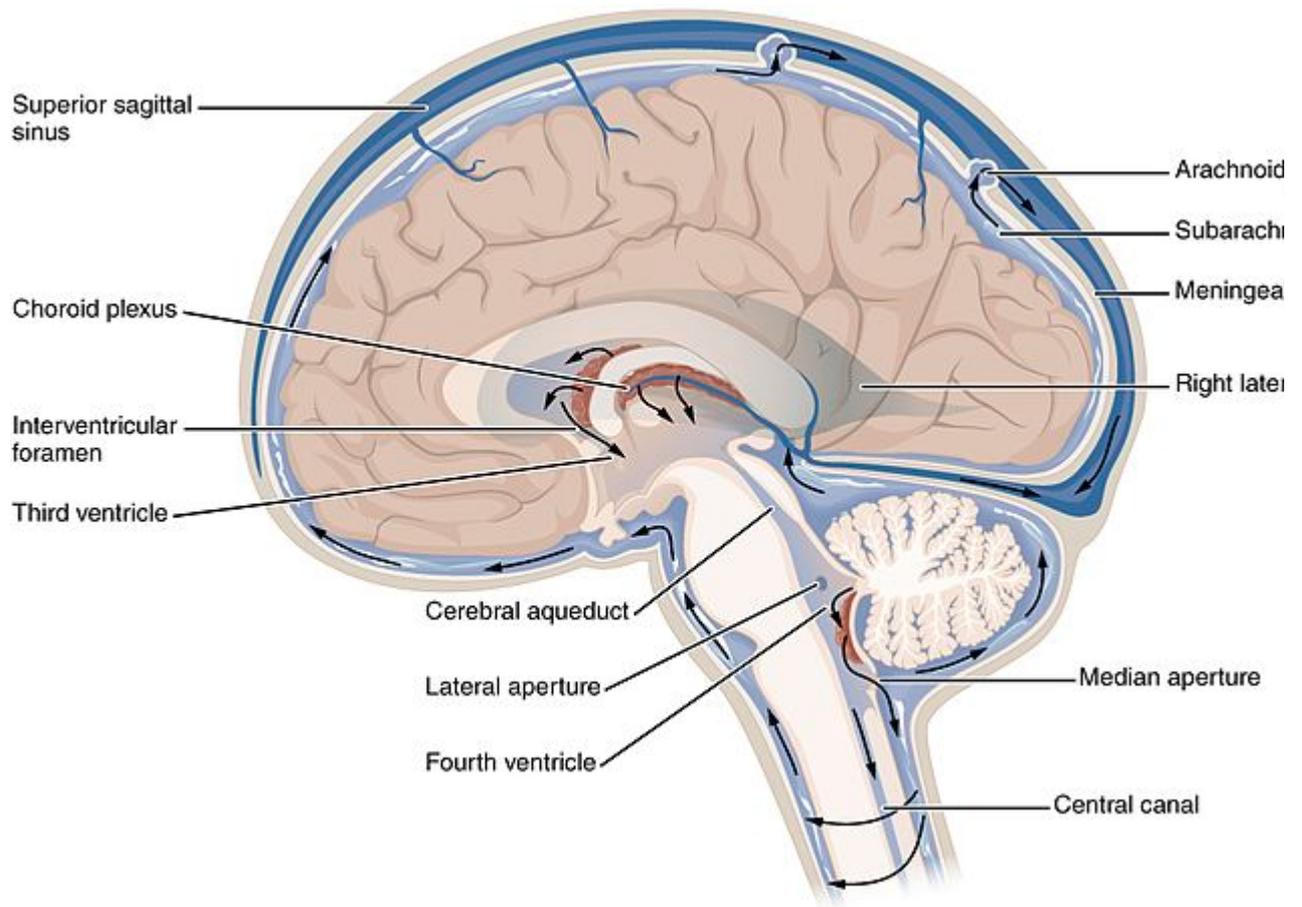


Illustration complète du système ventriculaire et méningé.

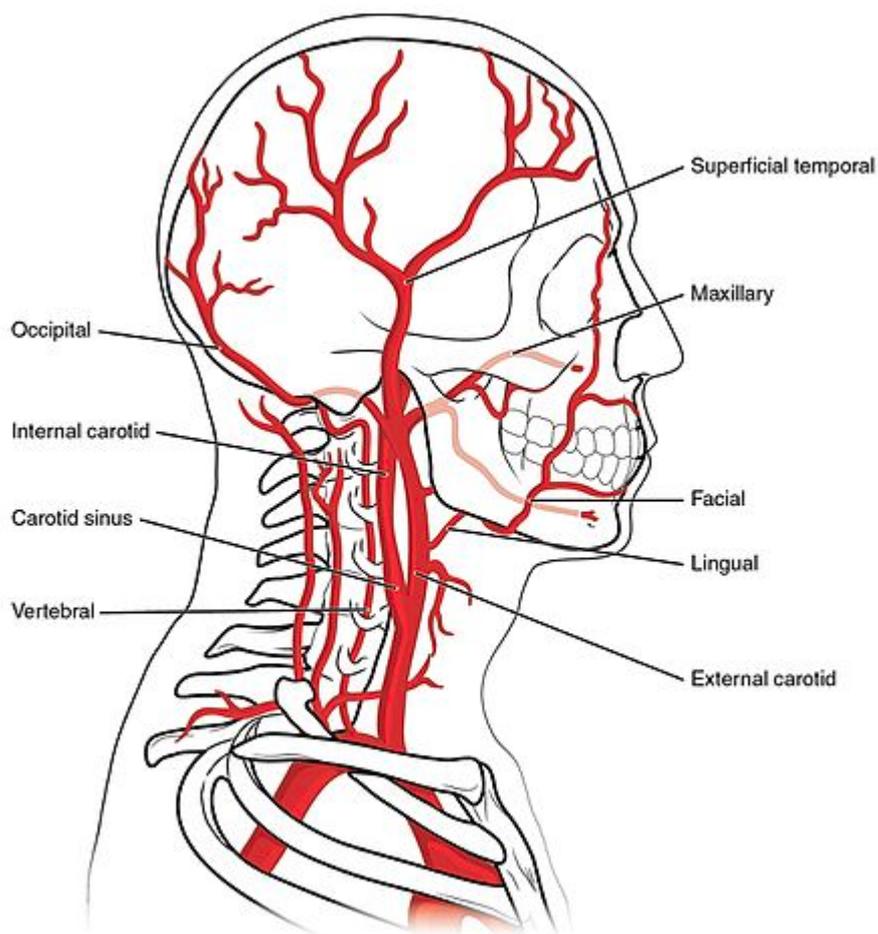
La vascularisation du système nerveux central

Comme tous les organes, le cerveau et la moelle épinière doivent être alimentés en nutriments pour fonctionner. Si le liquide céphalo-rachidien répond en partie à ce besoin, il est loin de suffire à lui seul. La majorité des nutriments et ions utilisés par le système nerveux central sont apportés par le sang. Le cerveau et la moelle épinière sont richement vascularisée, via diverses artères et veines.

L'anatomie vasculaire cérébrale

Le cerveau est un organe qui utilise beaucoup d'énergie, essentiellement sous la forme de sucre et d'oxygène, mais pas seulement. Ces nutriments doivent être apportés au cerveau par le sang, ce qui fait que le cerveau est un organe richement vascularisé. Les artères et veines sont nombreuses dans le cerveau, ainsi que dans la moelle épinière.

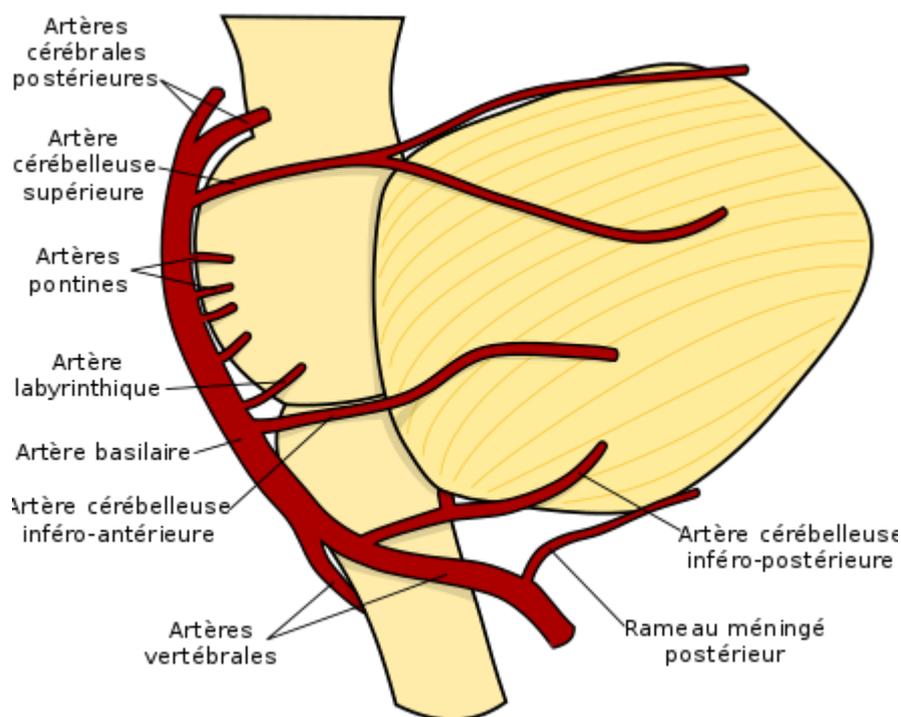
Artères qui alimentent le cerveau



Vascularisation de la tête et du cerveau par la carotide et les artères vertébrales.

Le cerveau est alimenté par quatre artères, dont les non moins célèbres **artères carotides** du cou sont certainement celles qui viennent immédiatement à l'esprit. Celles-ci innervent non seulement le cerveau, mais aussi le visage, le crane et l'ensemble de la tête. Chaque carotide se subdivise en deux sous-artères : la carotide interne et la carotide externe, la première alimentant le cerveau, l'autre alimentant le reste de la tête, dont le visage. Plusieurs artères annexes partent des artères carotides. Par exemple, l'**artère hypophysaire** alimente l'hypophyse en sang. Citons aussi l'**artère ophtalmique**, qui alimente la rétine.

Aux deux artères carotides (une à gauche et une à droite), il faut ajouter deux artères cachées dans le cou : les **artères vertébrales**. Celles-ci fusionnent un peu en-dessous du cou pour donner l'**artère basilaire**. Les artères vertébrales et l'artère basilaire se divisent en plusieurs artères, certaines innervant le cervelet, d'autres le tronc cérébral, d'autres le cerveau. Dans le détail, huit artères partent de l'artère basilaire pour innerver le cervelet : ce sont les artères inféro-inférieures (droite et gauche), inféro-postérieures (droite et gauche) et l'artère cérébelleuses supérieures (droite et gauche). D'autres artères sortant de l'artère basilaire vont innerver le myélocéphale : ce sont les **artères pontiques**.

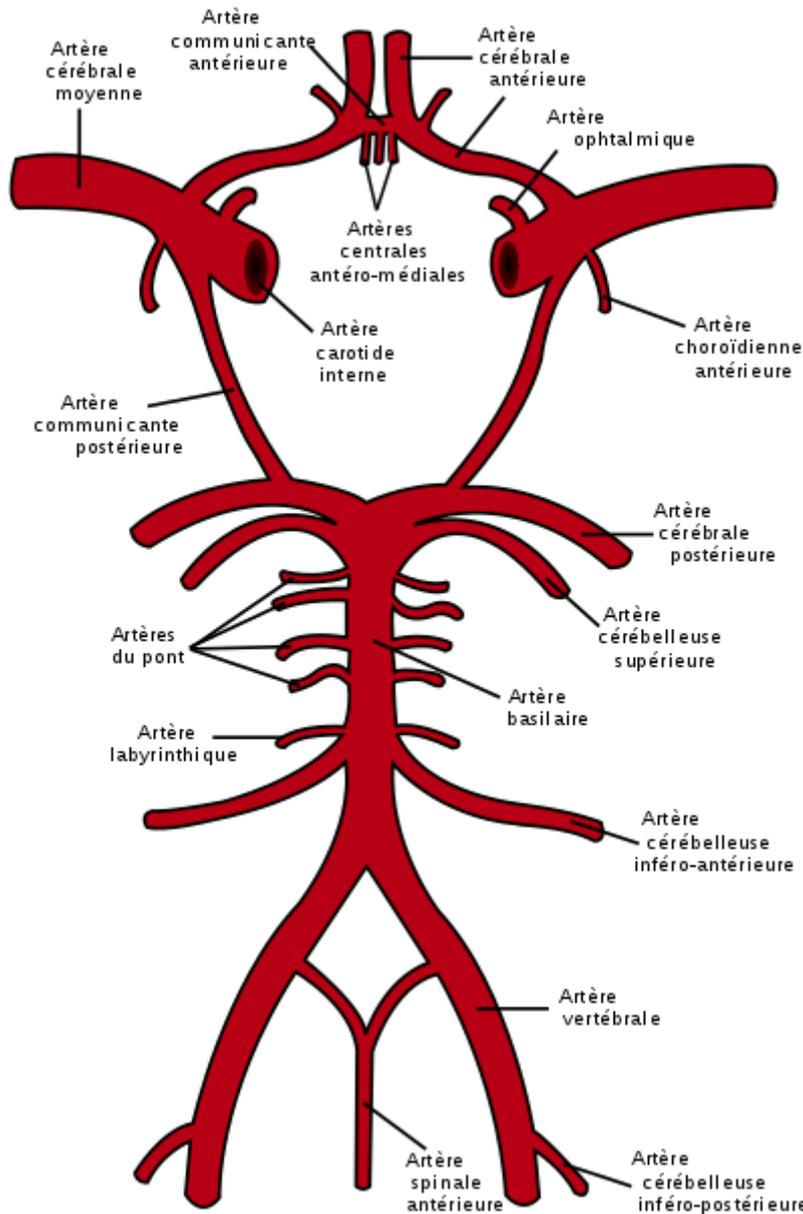


Artères qui innervent le myélocéphale et le métencéphale.

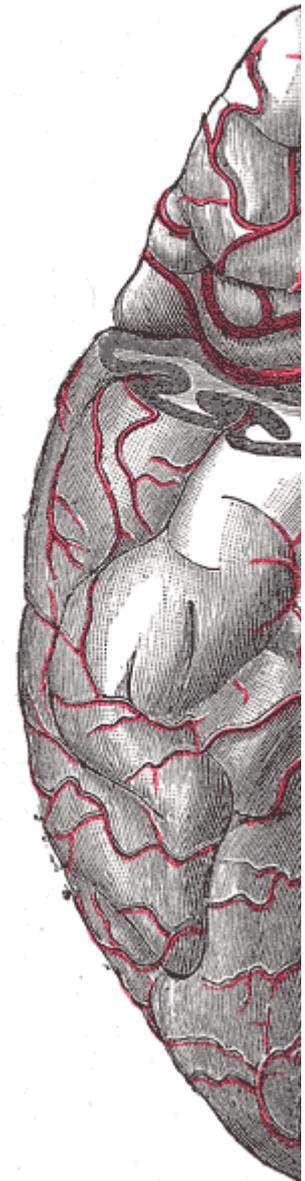
Le polygone de Willis

Un peu au-dessus du pont, l'artère basilaire se divise en deux **artères cérébrales postérieures**. Ces deux artères vont alors se lier aux artères "carotides" dans un système d'artères relativement complexe, localisé à la base du cerveau : le **cercle de Willis**. ce système n'est cependant qu'une représentation schématique, assez mal respectée dans la réalité : moins de 40% des personnes ont un cercle de Willis complet. Ce cercle a une importance capitale pour l'alimentation cérébrale. En cas d'ischémie (une artère qui se bouche) située avant ou dans le cercle de Willis, le cercle permet de maintenir l'alimentation du cerveau. En effet, il fait converger plusieurs artères pour redistribuer leur flux dans plusieurs artères

cérébrales, qui alimentent le cerveau.



Cercle de Willis.



Cercle de Willis sur un ce

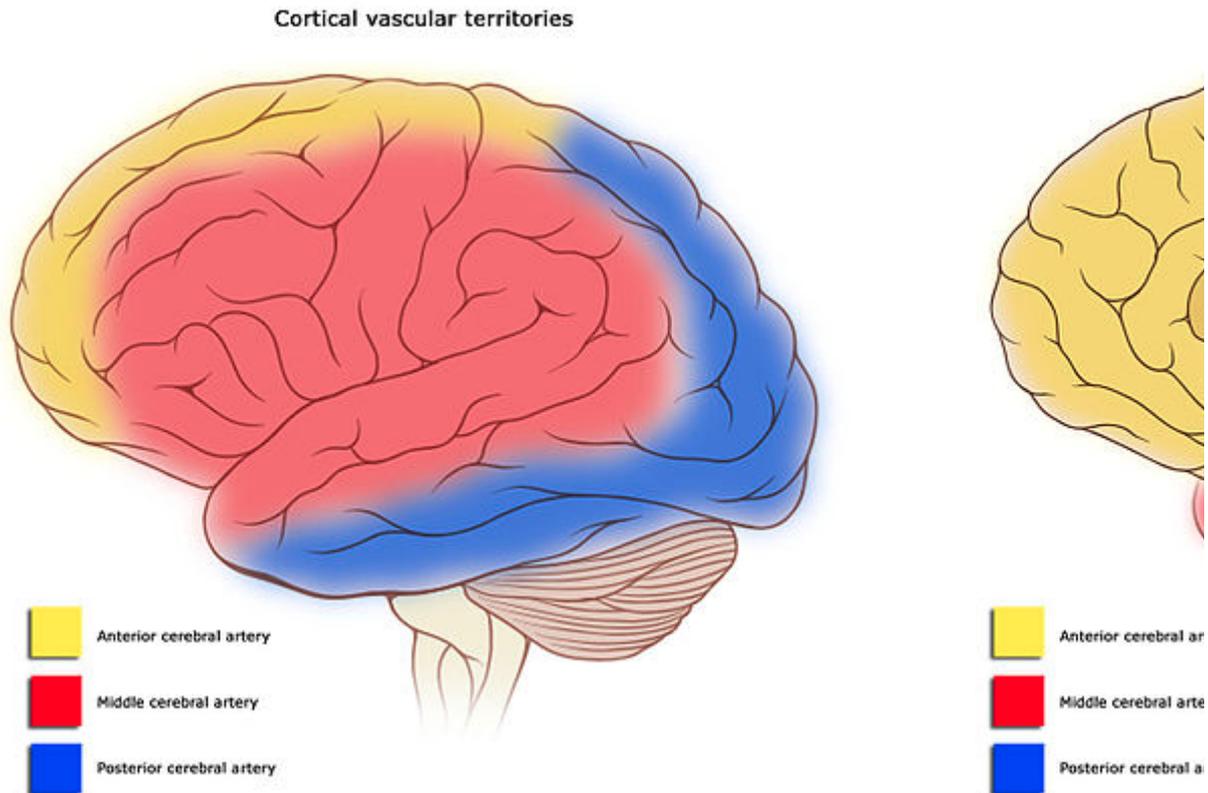
Vascularisation du cortex

De ce cercle partent diverses artères qui innervent le reste du cerveau. Une artère, l'**artère choroïde**, alimente les ventricules (notamment les plexus choroïdes), ainsi que l'hippocampe. Enfin, trois artères principales se chargent de l'alimentation en sang du cerveau (notamment du cortex) :

- l'**artère cérébrale antérieure** ;

- l'**artère cérébrale moyenne** ;
- l'**artère cérébrale postérieure**.

Ces trois artères alimentent chacune un territoire cérébral bien délimité, ce qui est d'une importance clinique capitale. Cela permet, lors d'un AVC, de déterminer facilement quelle artère s'est bouchée en fonction des symptômes ressentis : à chaque ensemble de symptômes correspond une aire cérébrale particulière lésée et donc un territoire artériel bien précis. Ces trois artères se subdivisent elles-mêmes en artères dites terminales, qui alimentent chacune une zone bien délimitée du cerveau, de quelques centimètres cubes. Toute obstruction de ces artères entrainera des dommages localisés à la zone alimentée.

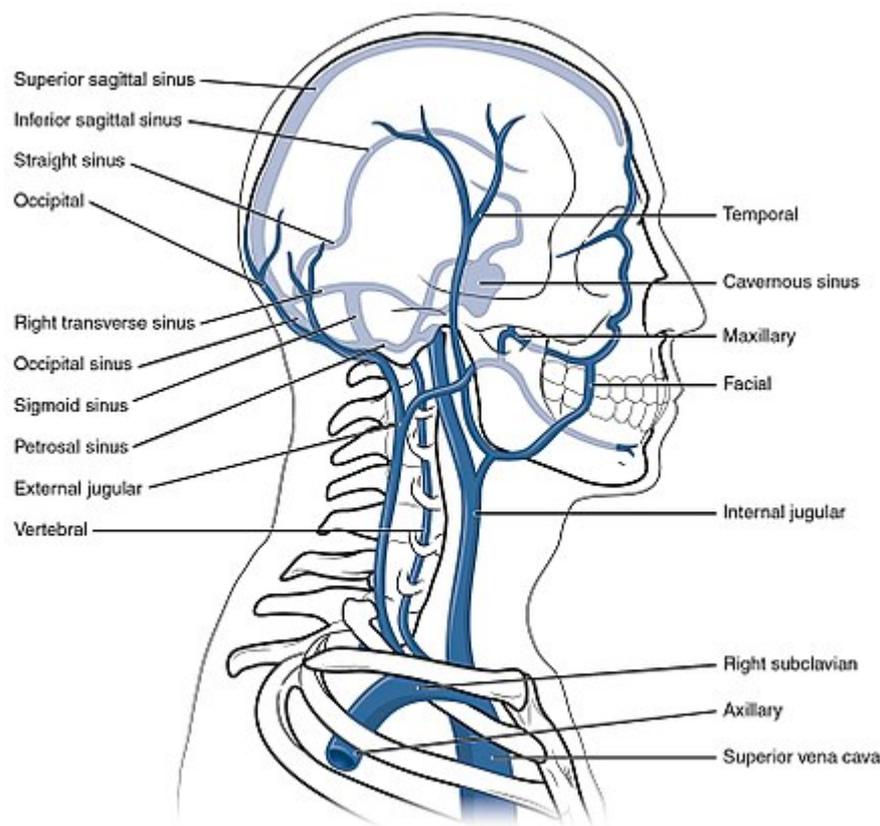


Aires du cerveau alimentées par chaque artère.

Aires du cerveau al

Drainage veineux du cerveau

Le sang, après avoir circulé dans les capillaires cérébraux, converge vers un système de veines relativement compliqué. Celui-ci prend naissance dans les méninges, qui sont remplies de minuscules veines portant le nom de sinus veineux. Celles-ci convergent progressivement vers deux veines principales, qui jouxtent la carotide : les fameuses **veines jugulaires**.



2133 Head and Neck Veins

Fonctionnement du système cérébrovasculaire

Le débit sanguin cérébral correspond à la quantité de sang qui parcourt le cerveau en une minute. Il s'agit en quelque sorte du débit de sang à travers l'encéphale. En moyenne, 750 millilitres de sang parcourent le cerveau chaque minute, ce qui correspond à 15% du sang expulsé par le cœur. Le cerveau est de loin d'organe qui consomme le plus de sang de tout l'organisme. Toute réduction du débit sanguin cérébral peut avoir des conséquences qui peuvent aller de bénignes à graves. Cela peut aller du simple évanouissement, comme lors d'un malaise vagal, à une ischémie cérébrale, courante lors des AVC. Inversement, un trop grand apport de sang dans le cerveau peut entraîner une hausse de la pression intracrânienne (repensez à l'hypothèse de Monroe et Kelly), sans compter que cela peut aussi faire éclater des vaisseaux sanguins cérébraux si la pression sanguine est trop forte.

La régulation du débit sanguin cérébral

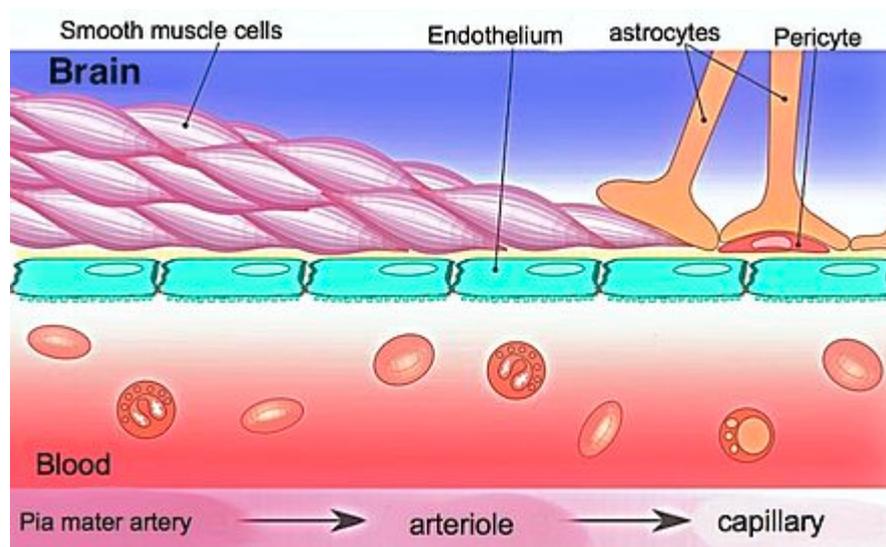
Ce débit sanguin cérébral est contrôlé avec précision, afin de répondre aux besoins en énergie des neurones. Tout les neurones ont besoin de carburant pour fonctionner : de l'oxygène et du glycogène (une forme de sucre, tirée du glucose). Si les neurones émettent beaucoup de potentiels d'action, cette hausse d'activité va entraîner des besoins en énergie augmentés. Pour cela, les vaisseaux sanguins proches des neurones vont se dilater, histoire que plus de sang les traversent : le débit sanguin augmente en réaction aux besoins des neurones. Cette dilation/contraction des vaisseaux sanguins se produit au niveau des artères et artérioles cérébrales : comme toutes les artères du corps, celles-ci contiennent des fibres musculaires qui peuvent contracter ou dilater le vaisseau sanguin.

La régulation du débit sanguin cérébral est essentiellement commandé par des "réflexes", des réactions automatiques de la paroi des vaisseaux, réactions qui ne font pas intervenir le moindre contrôle neuronal. En réalité, les vaisseaux sanguins réagissent à des substances chimiques dites vasoactives, qui entraînent une dilatation ou une constriction des vaisseaux, dont l'ampleur dépend de leur concentration dans le sang. Par exemple, la paroi des vaisseaux sanguins réagit à la concentration en dioxyde de carbone : le vaisseau se dilate quand elle est trop élevée, et se contracte sinon. Le monoxyde d'azote, et quelques autres substances semblent avoir le même effet : ions H⁺, K⁺, oxygène, adénosine, etc. Une partie d'entre elles est produite par les astrocytes, qui peuvent ainsi influencer le débit sanguin local. Une autre partie provient des déchets du fonctionnement neuronal : plus les neurones consomment d'énergie, plus ces déchets vont s'accumuler, plus la dilatation du vaisseau sera importante. Ce mécanisme entraîne une augmentation du débit sanguin lorsque les neurones sont les plus actifs. Toujours est-il que ces réactions autonomes permettent de garder la pression sanguine cérébrale dans un intervalle bien précis.

Si ces mécanismes ne suffisent pas, il y a un risque d'ischémie, à savoir que le cerveau n'est pas suffisamment alimenté en oxygène et en nutriments. Se déclenche alors une cascade de réactions chimiques, la **cascade ischémique**, qui endommage les neurones et entraîne leur mort. Dans les grandes lignes, les neurones passent en métabolisme anaérobie, à savoir qu'ils produisent leur énergie sans utiliser d'oxygène, par fermentation. On observe alors une augmentation de la concentration en calcium dans les neurones. Or, le calcium est toxique pour les cellules, ce qui peut forcer l'apoptose des cellules (leur suicide). De plus, ce calcium favorise la libération de glutamate, glutamate qui fait rentrer encore plus de calcium via les récepteurs NMDA et AMPA. Les effets excitotoxiques du glutamate proviennent de là, et ceux-ci s'expriment avec force lors de l'ischémie, bien plus que dans des conditions normales. Limiter les dégâts de la cascade ischémique demande d'agir vite afin de stopper celle-ci avant qu'un trop grand nombre de neurones soient morts. Une autre possibilité serait d'atténuer l'excitotoxicité du glutamate, en utilisant des antagonistes des récepteurs NMDA et AMPA. Mais cette stratégie n'a pas donné de bons résultats dans les études réalisées à l'heure actuelle (mi-2017).

Barrière hémato-encéphalique

Les capillaires cérébraux ne sont pas entourés de muscles, mais sont recouverts par des astrocytes et des péricytes. Celui-ci est ainsi séparé de la circulation sanguine, par une barrière hématoencéphalique, formée par les astrocytes qui entourent les vaisseaux. Cette barrière empêche toute substance "nuisible" de traverser les capillaires et de se retrouver dans le cerveau. Les ions (calcium, potassium, sodium, et autres) ne peuvent pas traverser cette barrière, leur concentration étant importante pour le bon fonctionnement des potentiels d'action.



Blood vessels brain english

Les maladies vasculaires cérébrales

Les artères et veines du cerveau ne sont pas exemptes de quelconques maux. Elles peuvent se rompre ou se boucher, ce qui entraîne alors un **accident vasculaire cérébral**. Il en existe deux grands types : l'**accident hémorragique** et l'**accident ischémique**. Le premier se produit quand une artère ou une veine cérébrale se brise, se rompt, laissant le sang s'échapper dans le tissu cérébral : il se forme alors un hématome dans le cerveau. Celui-ci comprime le cerveau, ce qui fait augmenter la pression intracrânienne, entraînant des lésions cérébrales diverses. L'accident ischémique se produit quand une artère ou une veine se bouche. Le cerveau n'est alors plus alimenté en sang, ce qui entraîne la mort des neurones. Les AVC ischémiques sont plus fréquents que leur pendant hémorragiques : environ 80% des AVC sont de type ischémique. Ils sont aussi plus fréquents avec l'âge.

Ischémies cérébrales et méningées

Les caillots se forment généralement au niveau du cœur, et remontent vers le cerveau par l'aorte. Les ischémies de ce type bouchent souvent les artères antérieures, postérieures ou moyenne. Plus rarement, les caillots se forment par accumulation de graisse dans les artères cérébrales elles-mêmes. Dans ce cas, ce sont des artères plus petites qui se bouchent. Les lésions sont alors plus localisées dans le cerveau, donnant des déficits moins marqués, mais assez importants malgré tout. Les patients atteints d'hypertension ou de diabète sont plus enclins à voir les petites artères se boucher.

Une fois l'artère bouchée, les neurones qui suivent le caillot sont sous-alimentés en oxygène. Cela a une conséquence sur les neurones. Si la perfusion sanguine reste supérieure à 22mL par minute, les conséquences seront transitoires. Les neurones survivent et peuvent reprendre leur fonctionnement normal une fois la perfusion sanguine normale rétablie. Au-delà, tout dépendra de la durée de l'ischémie. Si l'ischémie ne dure pas longtemps, les neurones peuvent survivre et reprendre un fonctionnement normal. Mais au-delà d'une durée de quelques minutes, les neurones commencent à mourir. Le métabolisme cérébral cesse au bout de quelques minutes, entraînant des dysfonctionnements des pompes à sodium et potassium, ce qui entraîne un œdème cérébral. L'arrêt de la circulation se double alors d'un

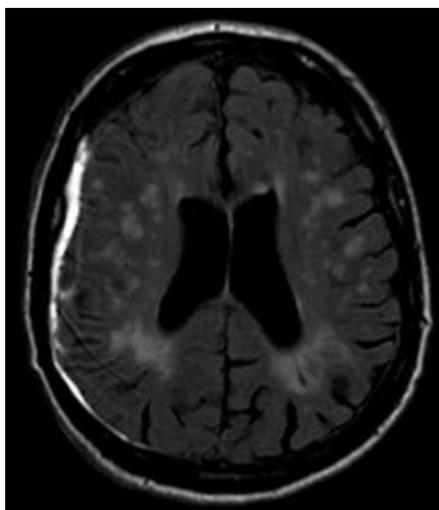
gonflement cérébral qui comprime le cerveau. Les médecins font la distinction entre infarctus cérébral transitoire, qui dure moins de 24 heures, et infarctus cérébral caractérisé, qui dure plus de 24 heures. Les premiers ont des conséquences moins graves, bien qu'importantes. Les AVC caractérisés se traduisent pas une mort d'une grande partie de l'encéphale, causant des déficits majeurs.

Hémorragies cérébrales et méningées

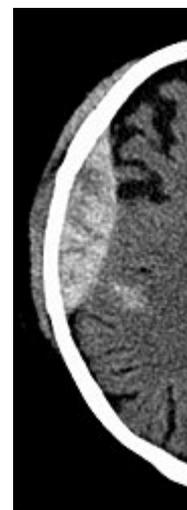
L'hémorragie cérébrale se traduit par les mêmes conséquences que l'ischémie, les neurones étant moins bien alimentés en sang et le cerveau gonflant. L'hémorragie peut se produire aussi bien dans le cerveau que dans les méninges. Les hémorragies des méninges sont appelées des **hémorragies extra-axiales**. On les classe en trois types, suivant que l'hémorragie aie lieu entre la dure-mère et l'arachnoïde, entre l'arachnoïde et la pie-mère, ou entre la pie-mère et le cerveau. On parle respectivement d'hémorragie épidurale (dans l'espace épidural), subdurale (dans l'espace subdural), ou sub-arachnoïde (dans l'espace arachnoïde). les hémorragies cérébrales peuvent se produire soit dans le cerveau, soit dans les ventricules. Suivant le cas, on parle d'hémorragie intra-parenchymateuse ou intraventriculaire.



Hématome cérébral intra-parenchymal.



Hémorragie subdurale.



Hémorragie é

Causes

Les hémorragies cérébrales et méningées sont parfois causées par la rupture d'un vaisseau, souvent liée à une hypertension artérielle. Cette rupture a lieu le plus souvent à des points de fragilités, des défauts dans les vaisseaux sanguins nommés **anévrismes**. ces anévrismes prennent souvent la forme de dilatations de la paroi des vaisseaux, en forme de petits sacs. Ceux-ci sont relativement fragiles, et peuvent céder sous la pression artérielle. La majorité des anévrismes se forment sur le polygone de Willis, environ 90%.

Certaines maladies provoquent l'accumulation d'hémorragies récurrentes, souvent de petite importance. Cela arrive quand les vaisseaux sanguins subissent une maladie qui tend à les boucher ou à les fragiliser. La maladie de ce type la plus connue est l'**angiopathie cérébrale amyloïde**. Celle-ci provient d'une accumulation de plaques séniles de bêta-amyloïde sur la paroi des vaisseaux sanguins. Cela entraîne un

rétrécissement des vaisseaux cérébraux, et de petits infarctus cérébraux. La répétition de ces petits infarctus passe inaperçue au début de la maladie, mais les dégâts se font progressivement sentir : les troubles de l'intellect ou de la mémoire se font alors plus fréquents. Dans d'autres cas, les lésions se concentrent sur les vaisseaux qui entourent la matière blanche. De nombreuses lésions diffuses s'installent alors dans la matière blanche, donnant ce qu'on appelle une **leucoarrose**. Certaines d'entre elles sont liées à des variants génétiques précis, telle la fameuse maladie CADASIL, causée par une mutation du gène NOTCH3 sur le chromosome 19. Celle-ci se manifeste par des symptômes extrêmement variables selon le patient : si l'on omet les infarctus cérébraux (parfois importants), cela va de crises de migraine, à des problèmes psychiatriques en passant par une démence d'apparition progressive.

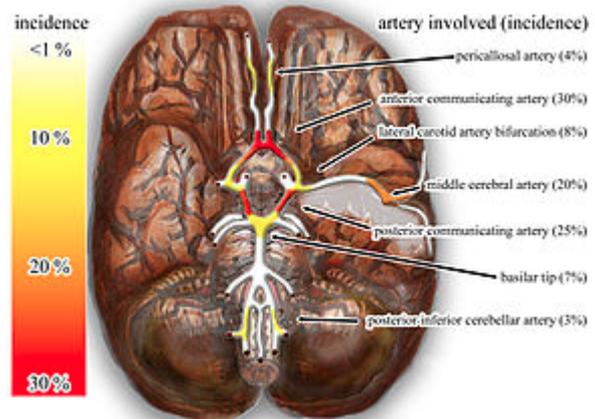
Plus rarement, l'ischémie est la conséquence de la compression d'une artère, généralement résultante de la croissance d'une tumeur.

Symptômes et conséquences

Dans les tous les cas, on observe des symptômes neurologiques, ainsi qu'un syndrome méningé typiques d'une augmentation de la pression intracrânienne : maux de tête soudains, vomissements, perturbations de la conscience et Œdème papillaire. Des déficits neurologiques sont aussi fréquents. Mais les symptômes sont cependant différents entre les hématomes cérébraux et les hématomes méningés. Les hématomes cérébraux se traduisent par des déficits neurologiques immédiats, soudains, les autres symptômes apparaissant progressivement. Les maux de tête apparaissent notamment progressivement, après les symptômes neurologiques. Les hématomes méningés se traduisent par le syndrome inverse : il se traduit r un syndrome méningé soudain, les déficits neurologiques apparaissant progressivement et lentement après les maux de tête. Les maux de tête sont tellement soudains qu'ils sont décrits par les victimes comme "un coup de batte de baseball dans la tête". La raideur de la nuque permet souvent de faire la différence.

Lors de son installation, l'hématome cérébrale comprime le cerveau, ce qui fait augmenter la pression intracrânienne. Cette augmentation de pression cause des lésions aux endroits proches de l'hématome, mais peut aussi avoir d'autres conséquences. La pression peut repousser le cerveau vers des orifices présents naturellement sur le crane : c'est ce qu'on appelle **l'engagement**. Par exemple, le cerveau peut être repoussé vers le foramen magnum, le trou à la base du crane qui laisse passer la moelle épinière : on parle alors d'engagement des amygdales cérébelleuses. Enfin, le cortex temporal peut s'engager dans la tente du cervelet, donnant l'engagement temporal. Dans les deux cas, la formation réticulée est comprimée, ce qui entraîne des troubles de la conscience et de la vigilance, ainsi que des dysfonctionnement de la respiration et des fonctions autonomes. Comme autre possibilité, le cerveau peut

Most common sites of intracranial saccular aneurysms



Localisation habituelle des anévrysmes cérébraux sur le polygone de Willis.

s'engager dans la fente située entre les deux hémisphères : c'est l'engagement sous-falcien. Il entraîne un déplacement du troisième ventricule et du corps calleux. Celui-ci est un peu moins grave que les deux précédents. Dans tous les cas, l'engagement est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital.

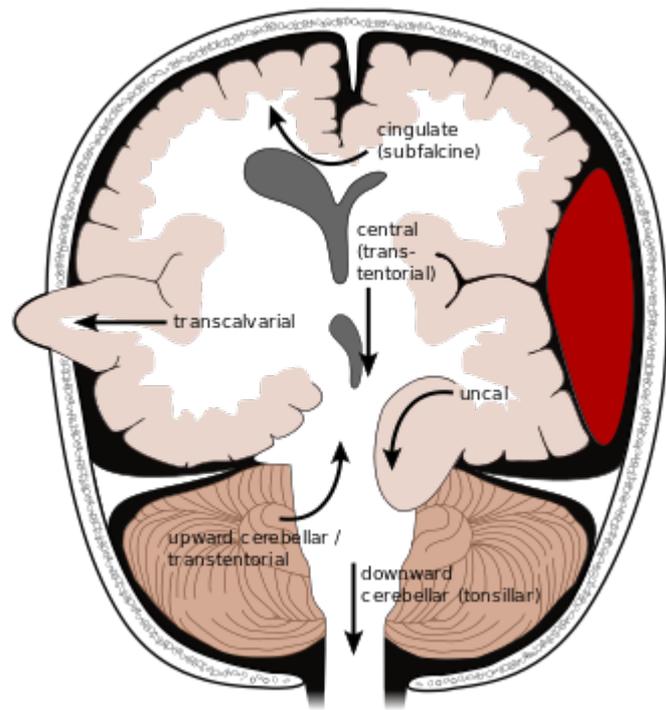
Traitement

Traiter un AVC est une opération qui doit être réalisée le plus tôt possible, afin de limiter au mieux les dommages sur le cerveau. Le premier traitement à réaliser est celui de la cause : briser le caillot sanguin pour une ischémie ou limiter l'hémorragie. Dans le cas des ischémies, les médecins administrent des médicaments qui fluidifient le sang et cassent les caillots sanguins : des inhibiteurs de la vitamine K sont souvent utilisés. Une opération chirurgicale peut aussi s'envisager pour retirer le caillot ou le détruire. En cas d'hémorragie, les médecins peuvent donner des médicaments hypotenseurs, afin de réduire le flux sanguin dans la zone de l'hémorragie, limitant sa croissance.

Une autre facette du traitement est de limiter les dégâts, peu importe la cause de l'AVC. La majorité des dommages provient de la cascade ischémique, en plus du manque d'alimentation en sang/oxygène. Ventiler le patient permet de conserver l'oxygénation du cerveau, dans une certaine mesure. Il est aussi possible de réduire la consommation énergétique des neurones, ce qui limite fortement l'intensité de la cascade ischémique. L'administration de sédatifs permet notamment de réduire l'activité neuronale, les anesthésiques ou benzodiazépine pouvant être utilisés dans cette optique.

Enfin, la pression intracrânienne doit être réduite, que ce soit pour limiter les dommages cérébraux généralisés ou le risque d'engagement. Pour cela, on peut commencer par mettre le patient en position demi-assise, ce qui réduit naturellement la pression sanguine et intracrânienne. On peut aussi réduire le volume de sang présent dans le cerveau, en favorisant la vasoconstriction via divers médicaments, mais c'est loin d'être une technique conseillée. Une autre possibilité est de faire dégonfler le cerveau, ce qui est réalisable avec des médicaments hypertoniques, qui déshydratent les neurones : le mannitol est un agent qui peut être utilisé. Dans les cas les plus graves, on peut ouvrir le crâne afin de donner plus d'espace au cerveau. Ce traitement n'est cependant envisagé quasiment qu'en cas d'engagement, les exceptions étant assez rares.

Évidemment, la prise en charge ne se limite pas aux traitements que nous venons d'aborder. Les médecins doivent notamment vérifier le rythme cardiaque, l'ECG, la vigilance, les réflexes pupillaires, et bien d'autres choses encore. La gestion de la tension artérielle est notamment un facteur assez important. La tension est importante en cas d'ischémie et les médecins ne tentent pas de la diminuer (sauf en cas de



Types d'engagements cérébraux.

valeurs extrêmes), afin d'optimiser la perfusion sanguine des zones lésées. Par contre, il est d'usage de la réduire en cas d'hémorragie, afin de limiter celle-ci. De même, réduire la température peu avoir des conséquences favorables. La fièvre est notamment un facteur de mauvais pronostic suite à un AVC. L'hypothermie était autrefois supposée améliorer la récupération ou les chances de survie lors d'un AVC. Les études sur le sujet n'ont pas vraiment été concluantes, mais cette technique est toujours utilisée.

L'activité électrique du cerveau

Le cerveau a une activité électrique relativement soutenue : les neurones sont parcourus par des potentiels d'action, qui ne sont ni plus ni moins que des signaux électriques. L'ensemble des potentiels d'action à un moment donné causent une activité électrique mesurable à la surface du crâne, de l'ordre de quelques microvolts. L'activité électrique rythmique du cerveau varie entre le sommeil et l'éveil, ce qui permet d'étudier le sommeil, comme on le verra dans le chapitre sur le sommeil. De plus, on peut observer des variations par rapport à la normale dans certains cas pathologiques. C'est notamment le cas dans l'**épilepsie**, ou dans certains troubles du sommeil. L'épilepsie est une prédisposition à avoir des crises, provenant de l'activité temporaire trop importante de certains groupes de neurones. Lors des crises, ces neurones émettent des bouffées de potentiels d'action très importants, ce qui perturbe le fonctionnement cérébral normal.

Rythmes cérébraux et potentiels évoqués

Contrairement à ce qu'on pourrait croire, les neurones ont tendance à synchroniser leurs émissions, à émettre plus ou moins en même temps. Sur l'EEG, cela se traduit par une activité cyclique, périodique (à quelques variations près) : on observe des **rythmes cérébraux**, parfois improprement appelés ondes cérébrales. Au-dessus de ces rythmes, on observe des fluctuations aléatoires de l'activité électrique. Parmi ces fluctuations, certaines sont causées par une perception extérieure ou une activité intellectuelle : ce sont des **potentiels évoqués**.

Rythmes cérébraux

Chaque rythme cérébral a une fréquence bien particulière, et on classe arbitrairement les ondes cérébrales dans 4 à 6 bandes de fréquences nommées alpha, bêta, gamma, delta, et thêta. Les scientifiques ont remarqué que chaque bande de fréquence correspond à des niveaux d'éveil et de sommeil différents. De plus, ces ondes cérébrales sont localisées dans des zones différentes du cerveau : les ondes gamma et bêta sont essentiellement localisées dans les lobes frontaux, alors que les rythmes Alpha sont localisées dans le cortex sensoriel et moteur.

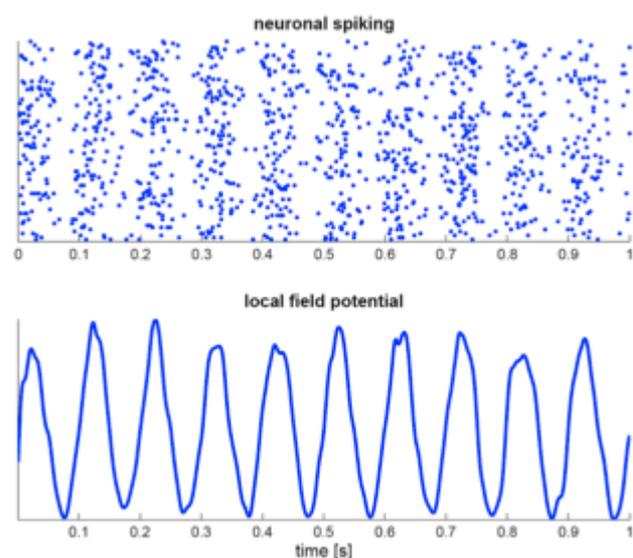


Illustration des rythmes cérébraux, en fonction des potentiels d'action individuels émis par chaque neurone cortical.

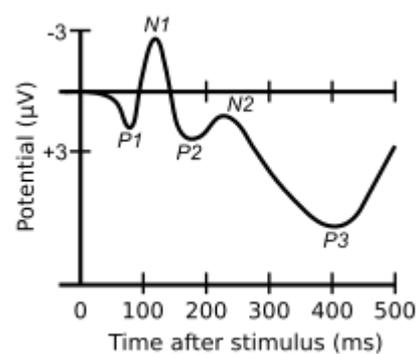
Onde cérébrale	Bande de fréquence
Delta	Inférieur à 4 hertz
Thêta	4 à 7 hertz
Alpha	8 à 15 hertz
Bêta	16 à 31 hertz
Gamma	Plus de 32 hertz

Ces rythmes se forment pour deux raisons. Premièrement, certains **neurones pacemakers** émettent des potentiels d'action à des intervalles réguliers, même s'ils ne sont pas stimulés par d'autres neurones. Deuxièmement, certaines aires cérébrales sont reliées et forment des boucles, qui sont à l'origine de certains rythmes cérébraux. Les boucles les plus importantes relient les neurones du cortex au thalamus, d'où leur nom de **boucles thalamico-corticales**. Ces boucles thalamico-corticales sont au nombre de deux, la boucle ventrobasale impliquant le thalamus ventrolatéral (à la base et sur le côté) alors que la boucle centrolatérale implique le thalamus centrolatéral (au centre et sur l'intérieur). La boucle ventrobasale s'occupe du traitement des informations sensorielles, alors que la boucle centrolatérale dédiée à la conscience et à la pensée. Lors de l'éveil, les sensations rentrent librement dans la boucle ventrobasale. Mais lors du sommeil, le thalamus ventrobasal ne laisse pas passer les informations sensorielles : les deux boucles thalamico-corticales sont en circuit fermé. Ce comportement est commandé par des neurones réticulaires, eux-mêmes commandés par la formation réticulée (une aire cérébrale dédiée à la gestion de l'éveil, de l'attention, et de l'activation physiologique).

Potentiels évoqués

L'étude des potentiels évoqués est plus complexe, vu qu'ils sont noyés dans l'activité électrique aléatoire de base. Distinguer ce qui vient des rythmes, de l'activité aléatoire et potentiels évoqués est quelque peu compliqué. La méthode la plus utilisée est de répéter les mesures sur un grand nombre de sujets et de faire la moyenne entre elles. Ce faisant, les variations aléatoires sont annulées, de même que les rythmes (du fait de leur déphasage), alors que les potentiels évoqués restent. On voit alors que certains stimulus déclenchent systématiquement des potentiels évoqués après un délai fixe. Par exemple, quand on capte un stimulus verbal, un potentiel évoqué apparaît environ 400 millisecondes après sa perception. Ce stimulus a reçu son propre nom et est étudié pour sa relation avec les processus de traitement du langage. C'est d'ailleurs loin d'être le seul : de nombreux potentiels évoqués ont reçu un nom et ont été identifiés comme entités à étudier.

Les potentiels évoqués peuvent être des potentiels positifs, où la tension augmente comparé à son niveau de base, ou des potentiels négatifs où la tension diminue. Cela se retient dans la notation des potentiels évoqués, qui en tient compte. La notation de ces potentiels est composée d'une lettre suivie d'un nombre. La lettre indique si le potentiel est positif ou négatif : P pour positif et N pour négatif. Le nombre est le



Exemple d'ERP.

délat entre la présentation du stimulus et l'apparition du potentiel évoqué. Pour donner un exemple, reprenons le potentiel évoqué mentionné précédemment, où un stimulus verbal déclenche un potentiel négatif 400 ms après : ce potentiel est appelé le potentiel N400.

L'épilepsie

Certaines maladies sont causées par une modification de l'activité électrique cérébrale, qui devient anormale. La maladie la plus connue de ce type est clairement l'**épilepsie**. Cette maladie se traduit par des crises épileptiques, des crises où l'activité cérébrale s'emballe dans une portion plus ou moins importante du cerveau. Il se peut que l'embrassement cérébral soit limité à une portion limitée du cerveau, mais il se peut aussi que l'activité électrique anormale envahisse tout le cerveau. Il faut signaler que les crises d'épilepsies peuvent survenir chez des patients qui ne sont pas épileptiques. Vu que des crises isolées sont possibles chez des patients non-épileptiques, il va de soit que les crises épileptiques doivent se répéter pour que le diagnostic d'épilepsie soit posé. Divers facteurs peuvent favoriser la survenue d'une crise épileptique chez un patient prédisposé, y compris chez le sujet sain. Par exemple, le manque de sommeil ou l'exposition à certains stimulus visuels est un tel facteur déclenchant (d'où l'avertissement présent dans toutes les boites de jeux vidéo). Une simple fièvre peut déclencher des convulsions, surtout chez le petit enfant : on parle alors de **crises fébriles**. De telles crises sont assez fréquentes, mais rarement inquiétantes. La majorité des enfants n'ont qu'une seule crise, les cas où les crises sont récurrentes étant assez rares. Il est d'ailleurs très rare que ces enfants soient atteints d'épilepsie à l'âge adulte ou lors de l'adolescence, bien que ces crises fébriles puissent rarement indiquer un terrain favorable.

Classification symptomatique

Les signes de l'épilepsie sont assez divers, allant de pertes de connaissances dans les cas les plus prototypiques, à des mouvements involontaires en passant par des absences de conscience temporaires. Pour simplifier le diagnostic, les médecins ont classé les épilepsies selon leurs symptômes, donnant une distinction entre 2 types principaux d'épilepsies, découpées en 9 sous-types. La distinction principale est entre crise focale et généralisée. Les **crises focales** touchent un seul hémisphère, parfois seulement partiellement, tandis que les **crises généralisées** touchent les deux hémisphères, tout le cerveau. Il faut cependant signaler que les crises focales peuvent évoluer vers une crise généralisée, bien que ce ne soit pas systématique.

Crises généralisées

Les crises généralisées touchent les deux hémisphères, et entraînent généralement des pertes de conscience et des problèmes moteurs. L'ensemble du cerveau est soumis au phénomène épileptique lors des crises : tout le cerveau se suractive et voit son activité électrique augmenter. Ces formes d'épilepsie seraient liées à des dysfonctionnements des récepteurs synaptiques, principalement les récepteurs au GABA et au glutamate. Les recherches ont identifié des dysfonctionnements des récepteurs NMDA, kainates et AMPA dans certaines formes d'épilepsies. D'autres formes plus rares d'épilepsie seraient par contre causées par des dysfonctionnements des pompes au potassium, voire d'autres électrolytes impliqués dans le potentiel de repos/d'action.

Globalement, on peut distinguer les crises avec et sans convulsions. Pour rappel, les convulsions sont des

contractions musculaires involontaires et assez violentes, qui peuvent toucher toute partie du corps. On distingue les **convulsions toniques**, où la contraction est prolongée avec une contraction complète des muscles, des **convulsions cloniques** où les contractions sont très courtes et se succèdent rapidement. Les convulsions cloniques sont souvent accompagnées de pertes de consciences bien que ce ne soit pas systématique, ces deux situations étant nommées respectivement clonies, et **myoclonies**. Une crise épileptique convulsive peut présenter soit des convulsions cloniques, soit des convulsions toniques, soit une succession des deux. Les crises sans convulsions sont plus rares, et se traduisent toutes par une perte de conscience, parfois accompagnée d'une perte totale de tonus musculaire.

Type de crise épileptique généralisée		Description
Crises convulsives	Crise clonique	Ces crises se manifestent par des convulsions cloniques (d'où leur nom) avec perte de conscience lors de la crise.
	Crise myoclonique	Ces crises se manifestent par des convulsions cloniques mais sans perte de conscience, dites myocloniques.
	Crise tonique	Ces crises se manifestent par des convulsions toniques durant plusieurs minutes/heures, d'où leur nom.
	Crise tonique-clonique	Crise qui se présente en trois temps : une convulsion clonique avec perte de conscience, suivie par une crise tonique, elle-même suivie par un coma temporaire de quelques minutes.
Crises non-convulsives	Crise d'absence	Interruption de la conscience, sans chute.
	Crise atone	Perte totale du tonus musculaire avec chute, sans perte de conscience.

La crise tonique-clonique est la présentation auquel le grand public pense quand on évoque l'épilepsie. La première phase, appelée **phase tonique** se traduit par une contraction complète des muscles, ainsi qu'une perte de connaissance totale. Le patient tombe alors par terre, sans même essayer de se rattraper. Plus inquiétant, sa respiration s'arrête durant la phase tonique. Dans le cas où la crise se poursuit trop longtemps, le sujet finit même par avoir le teint bleuté à la fin de la crise tonique. Mais fort heureusement, la crise tonique ne dure que quelques secondes à quelques minutes. Vient ensuite la **phase clonique**, où le patient est pris de contractions et de soubresauts aléatoires. La respiration reprend, mais est totalement désorganisée et son rythme est totalement aléatoire. Le patient reste inconscient. Puis vient la phase de **coma** : le patient reste inconscient, mais sa respiration reprend normalement et ses muscles sont totalement décontractés, sans tonus. La couleur du patient revient progressivement à la normale. Enfin, la crise cesse et le patient reprend conscience. S'ensuit une période où le patient est confus, ne se souvient plus de la crise, a mal à la tête.

Lors des crises cloniques et myocloniques, On observe de brefs soubresauts musculaires et mouvements involontaires appelés **myoclonies** (tremblements), avec ou sans perte de conscience. Il faut cependant signaler que les myoclonies sans pertes de consciences ne sont pas des symptômes exclusifs à l'épilepsie : certaines maladies ou certains médicaments peuvent causer de telles myoclonies, et certains patients sains

en ont avant de s'endormir sans que cela ne soit le signe d'une quelconque maladie.

Les crises d'absence sont des crises où ne se manifestent qu'une perte de conscience. Durant ces crises, le sujet devient mutique et immobile durant un temps inférieur à la minute. Ces crises ne durent que quelques dizaines de secondes, rarement plus. La survenue de la crise d'absence est soudaine, son entourage remarque qu'il cesse brusquement ce qu'il était en train de faire, voit que le patient regarde dans le vide. Le patient reste debout, mais ne réagit à aucun stimulus : l'appeler par son nom ou le toucher est inutile. La crise cesse généralement aussi rapidement qu'elle a commencé.

Crises focales

Les crises focales ont vraisemblablement une origine assez différente des crises généralisées. Les crises focales naissent à partir d'un amas/réseau de neurones hyper-excitables, appelé **foyer épileptique**. Ce foyer peut naître à la suite d'une lésion, peu importe que celle-ci provienne d'un traumatisme crânien ou d'un AVC, mais certaines lésions naissent spontanément, sans origine déterminée. Les crises naissent quand ce foyer épileptique manifeste une bouffée spontanée de potentiels d'action. L'hyperactivité électrique va ensuite se propager aux alentours du foyer, passant de synapses en synapses et peut finir par toucher une grande partie du cerveau. Dans la majorité des cas, la bouffée épileptique reste confinée dans une zone épileptogène assez limitée : la crise se propage pas bien loin dans le cerveau. Mais dans d'autres cas, plus rares, la crise peut se généraliser à l'ensemble du cerveau : la crise focale évolue alors en crise généralisée. Ce phénomène fait que les chercheurs classifient les crises focales selon qu'elles se généralisent ou non. Les crises focales qui évoluent en crises généralisées sont un premier sous-type de crises focales. Les crises qui ne se généralisent pas sont elles-mêmes subdivisées en deux sous-types selon que la conscience est abolie lors de la crise ou non : on parle de crises focales simples si la conscience n'est pas touchée, et de crise complexe quand la conscience disparaît temporairement.

Type de crise épileptique focale	Description	Sous-types
Crise simple	Pas de perte de conscience.	<p>Dans les crises simples, les symptômes sont assez différents selon la localisation des aires touchées par la crise. On distingue ainsi :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ les crises avec des symptômes moteurs ; ■ les crises avec des symptômes sensoriels ; ■ les crises avec des symptômes comportementaux ; ■ les crises avec des symptômes liés au système nerveux autonome.
Crise complexe	Perte de conscience.	<p>La classification des crises complexes se borne à faire la distinction entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ crises où la perturbation de la conscience apparaît au début de la crise (crises complexes pures) ; ■ et celles où la conscience disparaît pendant la crise (crises simples qui évoluent en crises complexes).
Crise secondairement généralisée	Crise focale qui évolue en crise généralisée	<p>Il existe trois sous-types de crises évolutives :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ les crises simples qui évoluent vers une crise généralisée ; ■ les crises complexes qui évoluent en crise généralisée ; ■ les crises simples qui évoluent en crises complexes, qui elle-mêmes évoluent en crise généralisée ;

Si les crises complexes entraînent une perte de conscience, cela ne signifie pas que le sujet reste forcément inactif (même si c'est fréquent). Il arrive que le sujet continue à effectuer certains mouvements ou comportements alors que sa conscience est totalement abolie. Le sujet peut alors ressembler à quelqu'un qui fait une crise de somnambulisme, même si ce n'est vrai qu'en apparence. Les comportements effectués lors de ces crises complexes sont appelés des **automatismes**. Le sujet peut par exemple effectuer des mouvements simples, comme se gratter, mastiquer sa nourriture, déambuler, marcher en ligne droite, etc. Mais il peut aussi faire des choses bien plus compliquées, comme déplacer un meuble par exemple. Ces crises avec automatismes ont leur foyer dans le cortex temporal et/ou frontal.

Causes des crises d'épilepsie

Les causes de l'épilepsie sont nombreuses, et varient considérablement chez les patients atteints. Le grand public pense le plus souvent que l'épilepsie est une maladie distincte des autres, qui est sans doute d'origine génétique. Mais ce n'est réellement le cas que pour une partie des épilepsies, dites **idiopathiques**, dont l'origine est un dysfonctionnement des canaux ioniques et de certains récepteurs

synaptiques. Les autres épilepsies ne sont que des conséquences d'une maladie cérébrale sous-jacente, comme les épilepsies qui font suite à un AVC ou un traumatisme crânien. Ces formes d'épilepsies sont dites **symptomatiques**, dans le sens où elles ne sont qu'un symptôme d'une maladie cérébrale indépendante : encéphalite, conséquence d'un AVC, tumeur au cerveau, etc. Dans les grandes lignes, on peut ainsi distinguer les causes suivantes aux crises symptomatiques :

- les causes vasculaires : AVC, traumatisme crânien, hémorragie cérébrale ;
- les tumeurs et cancers du cerveau, ainsi que les abcès ;
- les infections cérébrales : encéphalopathies, méningites, et autres ;
- des maladies auto-immunes, telle la sclérose en plaque ou certaines formes auto-immunes d'épilepsie ;
- les causes métaboliques : hypoglycémie, hypocalcémie, insuffisance hépatique, excès d'alcool ou de drogues, certains médicaments.

L'ILAE classe typiquement les épilepsies symptomatiques en diverses catégories, que nous allons voir dans ce qui suit : génétique, structurale, métabolique, infectieuse, auto-immune, ou autre. Dans d'autres cas, la cause d'une crise épileptique est nettement moins grave et n'est pas le signe d'une épilepsie sous-jacente. Il arrive que des sujets sains aient une crises, sans pour autant être épileptique. Par exemple, une simple fièvre peut déclencher des convulsions, de même que certaines carences en minéraux ou vitamines.

Origine génétique

Il est rare que l'épilepsie soit purement d'origine génétique. La plupart du temps, un individu aura des prédispositions génétiques qui favoriseront la survenue d'une épilepsie suite à un traumatisme cérébral ou un stress quelconque. Il est assez rare que la transmission de l'épilepsie soit héréditaire, les cas où l'épilepsie se transmet de parents à enfants étant assez rares. La raison à cela est que la majorité des prédisposition génétiques à l'épilepsie sont codées par plusieurs gènes : la transmission de l'ensemble de ces gènes à l'enfant est alors difficile. Il existe cependant un faible nombre d'épilepsies qui se transmettent via un seul gène, et qui sont donc plus facilement transmissibles à la descendance. L'épilepsie est aussi commune dans diverses maladies génétiques, telle la trisomie 21 ou le syndrome de l'X fragile.

Parmi les épilepsies causées par un seul gène, on peut citer l'**épilepsie néonatale familiale bénigne**. Cette épilepsie néonatale familiale bénigne est une forme rare d'épilepsie qui touche les nouveaux-nés, où les convulsions apparaissent dès les premiers jours de vie et cessent à partir du quatrième mois de vie. Elle est liée à des mutations des gènes *KCNQ2* et *KCNQ3*, des gènes qui codent pour les canaux perméables au potassium dépend du voltage. Les canaux potassiques sont alors moins perméables que la normale, ce qui augmente la teneur en potassium dans les neurones comparé à la normale. Les anomalies se localisent sur le chromosome numéro 20, plus rarement sur le 8ème chromosome. Comme autre exemple d'épilepsie mono-génétique, les **épilepsies myocloniques progressives** viennent en second. Elles sont causées par des mutations du chromosome 6. Enfin, citons l'**épilepsie frontale nocturne**, causée par une mutation autosomale dominante du chromosome 20.

Pour donner un exemple d'épilepsie d'origine génétique causée par plusieurs gènes, on peut prendre le cas de l'**épilepsie dépendante de la pyridoxine** est une maladie génétique qui apparaît chez les enfants ou les nouveau-nés. Cette forme d'épilepsie ne répond pas du tout aux traitements anti-épileptiques, alors qu'elle est totalement guérie par l'administration de fortes doses de vitamine B6. Elle touche une naissance sur 500 000. Elle se manifeste très tôt, dans les premiers jours ou mois après la naissance, bien que

quelques cas assez rares se manifestent vers 1 à 3 ans. L'identification de cette maladie est souvent difficile à faire, et le diagnostic se fait après administration de vitamine B6 ou un diagnostic génétique.

Origine auto-immune

Certaines épilepsies ont une origine auto-immune. La plus connue d'entre elle est le **syndrome de Rasmussen**, une maladie cérébrale qui apparait chez l'enfant. Cette maladie cause des crises focales motrices, couplée à une héli-paralysie progressive. Souvent, des troubles cognitifs se font jour en même temps. La maladie apparait chez l'enfant de 1 à 10 ans, rarement plus tard. Seul un hémisphère est touché, les cas où les deux hémisphères sont endommagés étant rares. L'hémisphère touché s'atrophie rapidement, causant une augmentation du volume des ventricules. D'autres sont causées par des **anticorps de récepteurs** qui attaquent les récepteurs synaptiques. Ces anticorps peuvent toucher les récepteurs NMDA, AMPA, GABA, les canaux ioniques au potassium, etc. Ces maladies se traduisent non seulement pas des épilepsies, mais aussi par des symptômes moteurs, sensoriels, neuropsychiatriques, parfois autres.

Traitement

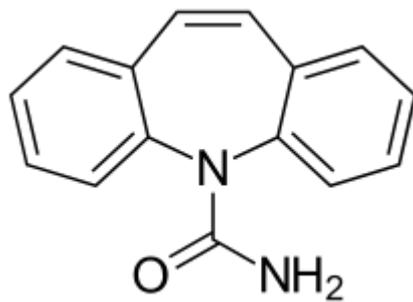
Le traitement de l'épilepsie se fait principalement avec des **médicaments anti-épileptiques**. Une autre option, réservée aux cas les plus graves et résistants aux traitements, est la **chirurgie**. Celle-ci consiste à retirer la zone où naissent et partent les décharges électriques à l'origine des crises. Une autre option, réservée à certains cas et aujourd'hui de plus en plus rare, consiste à sectionner le corps calleux, pour éviter que les crises se propagent dans l'autre hémisphère que celui de naissance de la crise. La stimulation du nerf vague est aussi efficace, bien que très peu utilisée. Outre les médications, l'éducation du patient sur la maladie est d'une importance capitale : il faut informer le patient sur les mesures à prendre pour éviter les facteurs déclenchant d'une crise.

Parmi les médicaments anti-épileptiques, les plus connus et utilisés sont le valproate de sodium, la carbamazépine, la phénytoïne, les barbituriques, et les benzodiazépines. Ces médicaments ont parfois d'autres indications que l'épilepsie, allant du traitement des troubles bipolaires à la lutte contre l'anxiété ou l'insomnie. Dans ce qui va suivre, nous n'allons pas parler des barbituriques et des benzodiazépines : nous réservons ces médicaments au chapitre sur le sommeil, en raison de leur utilisation primaire en tant que somnifères. Ici, nous allons voir les molécules qui sont utilisées comme anti-convulsivants et moins pour d'autres indications. Les anti-épileptiques réduisent l'activité cérébrale générale. Ces anti-épileptiques sont le plus souvent des **agonistes des récepteurs GABA**, le plus souvent (mais pas que) de la classe des benzodiazépines. D'autres médicaments sont des **antagonistes compétitifs du glutamate**, le neurotransmetteur excitateur par excellence. D'autres entraînent un **blocage des canaux ioniques au sodium et au calcium**.

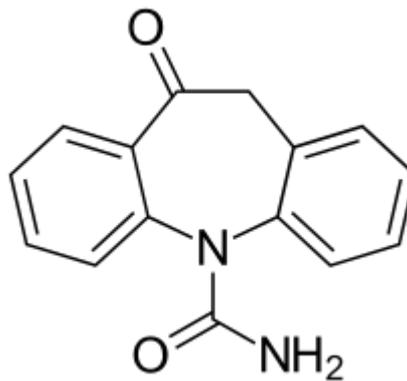
Il faut noter que le type d'épilepsie joue beaucoup dans le choix du traitement : par exemple, certains traitements sont efficaces sur les crises tonico-cloniques mais inefficaces sur les crises atoniques, tandis que d'autres ont une efficacité inverse. Par exemple, il semblerait que l'ethosuximide soit plus efficace que les autres traitements sur les crise d'absences. De même, certaines formes d'épilepsies sont aggravées par certains anticonvulsivants, alors qu'elles sont totalement traitées par d'autres. Par exemple, les crises d'absences sont bien soignées par le valproate de sodium, alors que la carbamazépine les aggrave !

La *carbamazépine* bloque les canaux ioniques au sodium, mais il aurait d'autres effets sur les canaux

potassium et les récepteurs à l'adénosine. Elle est utilisée pour le traitement des épilepsies partielles, ainsi que des crises tonico-cloniques. Elle n'est pas usitée pour les absences et myoclonies, car elle peut exacerber ce type de crises et les rendre plus fréquentes. Elle est utilisée, outre pour l'épilepsie, dans les neuralgies trigéminales et le traitement des troubles bipolaires (aussi bien lors des dépressions que des états maniaques). Sa molécule est très similaire aux antidépresseurs tricycliques (imipraminiques), ce qui pourrait expliquer son effet thérapeutique sur les dépressions bipolaires. Cela explique aussi pourquoi la carbamazépine ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres anti-dépresseurs. Elle est métabolisée par le foie en un métabolite appelé époxyde, qui a un effet anticonvulsivant mais est assez toxique pour l'organisme. L'*oxcarbazépine* est une molécule structurellement similaire à la carbamazépine, avec les mêmes effets sur le cerveau. Cependant, elle n'est pas dégradée en époxyde, mais en dihydrocarbamazépine, un métabolite nettement moins toxique.

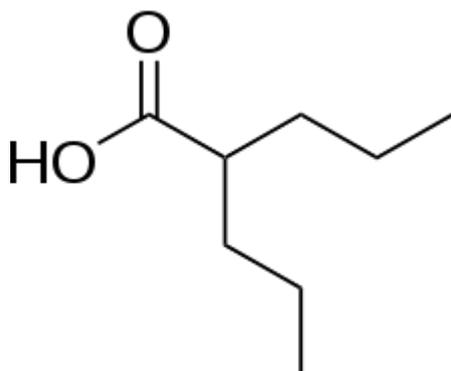


Carbamazepine

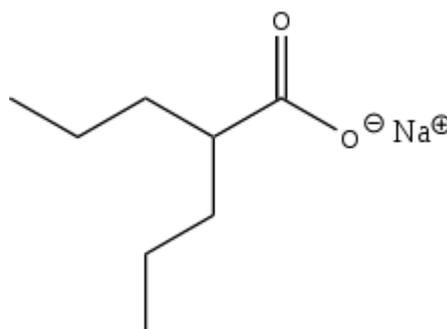


Oxcarbazepine

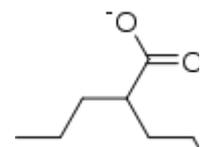
Le *valproate de sodium* et ses dérivés (*acide valproïque*) sont des anti-épileptiques, mais sont aussi efficaces dans les troubles bipolaires, comme la carbamazépine. Il est utilisé dans les épilepsies partielles et dans certaines épilepsies généralisées avec absences et/ou myoclonies. Chimiquement, il s'agit d'un acide gras. Il bloque les canaux sodium, mais a aussi une action sur les récepteurs GABA et NMDA, ainsi que d'autres effets moins connus. Ses effets secondaires sont nombreux, mais celui qui a reçu la plus grande publicité dans le grand public est son effet sur le fœtus : ce médicament entraîne des malformations sur les fœtus quand il est consommé par les femmes enceintes.



Acide valproïque

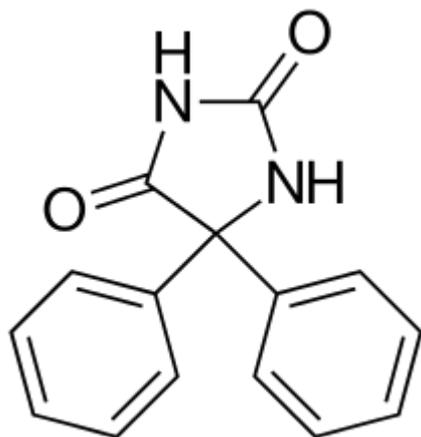


Valproate de sodium

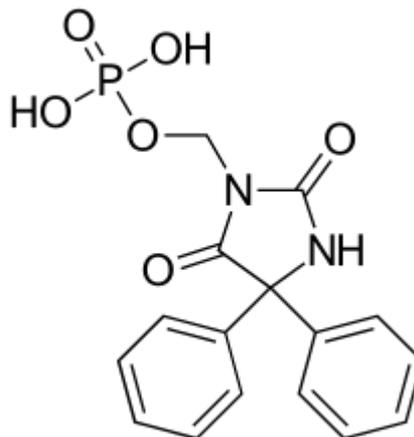


Valproate de

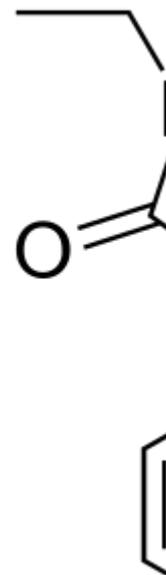
Les hydrantoïnes sont une classe de molécules anti-convulsivantes qui ont une structure chimique similaire. La *phénytoïne* est une ancienne molécule, encore utilisée, notamment dans certains cas d'urgence. Il faut dire que cette molécule est éliminée d'une manière non-linéaire, ce qui rend les problèmes de dosages fréquents. Elle bloque, comme les médicaments précédents, les canaux sodium. Des dérivés de la phénytoïne existent, les plus connus étant la méphénytoïne, l'éthotoïne et le phénacémide. Ces dérivés sont moins efficaces que la phénytoïne, mais entraînent moins d'effets secondaires.



Phénytoïne



Fosphénytoïne



Ethotoïne

En savoir plus

Ceux qui sont veulents en savoir plus sur l'épilepsie peuvent consulter le site de l'ILAE, ainsi que leur site sur le diagnostic de l'épilepsie :

- [site de l'ILAE \(http://www.ilae.org/\)](http://www.ilae.org/) ;
- [epilepsydiagnosis.org \(https://www.epilepsydiagnosis.org/index.html\)](https://www.epilepsydiagnosis.org/index.html).

Le métabolisme cérébral

Le cerveau est un organe qui consomme beaucoup d'énergie : près de 20% de la consommation énergétique du corps est de son fait, alors qu'il ne pèse que 2% de son poids ! Il faut dire que faire fonctionner les neurones demande de l'énergie, d'autant plus que ceux-ci sont actifs. Générer des potentiels d'action demande une certaine énergie, produire des neurotransmetteurs aussi, sans compter l'action des pompes et canaux ioniques de la membrane. Le cerveau utilise la majeure partie de son énergie pour faire fonctionner ses pompes et canaux ioniques, principalement les pompes. Celles-ci vont, pour rappel, pomper certains ions en dehors de la cellule, contre leur gradient de concentration. Cela demande naturellement de l'énergie, pour contrer l'effet de la concentration plus importante dans le milieu extérieur. Chaque pompe va ainsi utiliser une ou plusieurs molécules d'ATP pour faire sortir un ion. Cela ne paraît n'être pas grand chose, mais cela compte pour 50% du métabolisme de base du cerveau !

Les sources d'énergie du cerveau

L'alimentation en énergie du cerveau est assurée par les vaisseaux sanguins qui l'innervent. Mais, on a vu au chapitre précédent que ces vaisseaux sont entourés par une barrière hémato-encéphalique, composée par les astrocytes qui entourent les vaisseaux. Cette barrière est imperméable à beaucoup de molécules, ce qui isole le cerveau du réseau circulatoire. Dans ces conditions, son alimentation en énergie est quelque peu indirect, à savoir qu'il passe au moins partiellement par les astrocytes de la barrière hémato-encéphalique. Dans ce chapitre, nous allons voir comment les neurones et les astrocytes interagissent pour gérer le métabolisme cérébral.

Le glucose

Il va de soit que le cerveau utilise les nutriments sanguins comme source d'énergie, comme tous les tissus du corps humain. Cependant, la barrière hémato-encéphalique empêche la majorité des nutriments de passer dans le tissu cérébral. Le résultat est que le cerveau ne consomme quasiment que de l'oxygène et du sucre. Le sucre le plus utilisé par le cerveau est le glucose (une forme de sucre) en temps normal, mais des molécules similaires au glucose peuvent être utilisés en lieu de place de celui-ci : c'est le cas pour le pyruvate, le mannose et le lactate. Les expériences qui ont montré cela sont assez simples à expliquer. Elles se bornent à comparer la composition du sang entre les artères qui alimentent le cerveau et les veines qui en sortent. Ces mesures montrent alors que le sang est identique entre l'entrée et la sortie, si ce n'est que sa teneur en glucose et en oxygène est plus basse dans les veines que dans les artères, sans compter que sa teneur en dioxyde de carbone augmente.

Les mesures précédentes traduisent le fait que le cerveau utilise ce qu'on appelle la respiration cellulaire aérobie qui produit son énergie : il consomme de l'oxygène et du glucose et produit de l'énergie et du dioxyde de carbone. Cependant, ces mesures montrent que tout l'oxygène n'est pas converti de cette manière. Si tout le glucose était utilisé ainsi, 100 grammes de cerveau devraient consommer 26 millimoles de glucose par minutes. Or, la valeur mesurée est de 31 millimoles par minutes. Il y a donc une petite différence de 4,4 millimoles par minutes, qui est utilisée autrement. Dans le détail, on verra que ce glucose est transformé et stocké dans les astrocytes et les neurones, il est mis en réserve. Il peut aussi être utilisé pour synthétiser des molécules utiles au neurone, comme des neurotransmetteurs.

Les lipides et acides gras

Outre le glucose, les protéines et acides gras peuvent être consommés par le cerveau pour produire de l'énergie. Encore une fois, cette production s'effectue par le biais de la respiration cellulaire aérobie. Le cerveau n'est pas le seul à pouvoir faire cela : tous les tissus peuvent brûler des protéines ou des lipides dans le cycle de Krebs. Cependant, cela n'arrive que dans des conditions très particulières. Par exemple, cela arrive en cas de diabète ou de jeûne : l'alimentation en sucre étant alors inadéquate, le cerveau doit utiliser d'autres voies que la consommation de glucose. Un autre exemple est celui des nouveaux-nés allaités, dont l'alimentation est très riche en lipides et en acides gras. Dans tous les exemples précédents, les réactions chimiques utilisées pour produire de l'énergie à partir de lipides ou de protéines sont les mêmes : les voies métaboliques des nouveaux-nés sont réactivées en cas de jeûne ou de diabète.

Les interactions neurones-astrocytes

Pour simplifier, les astrocytes servent de réservoir d'énergie à disposition des neurones. Les astrocytes stockent cette énergie non pas sous la forme de glucose, mais dans des molécules de glycogène et de lactate. Cette énergie est libérée à la demande par les astrocytes, quand les neurones en ont besoin. Cela arrive quand les neurones ont besoin d'énergie à la suite de l'émission de potentiels d'action. Les astrocytes vont alors libérer du lactate et du glycogène dans le milieu extracellulaire, qui sont captés par les neurones. Les astrocytes détectent quand les neurones ont besoin d'énergie assez simplement : ils mesurent la quantité de neurotransmetteurs dans le milieu extra-cellulaire : plus il y en a, plus les neurones ont dépensés d'énergie pour les émettre et plus ils ont besoin d'énergie. Pour mesurer ces quantités de neurotransmetteurs, les astrocytes ont dans leur membrane de nombreux récepteurs, principalement des récepteurs au glutamate. Pour résumer, les astrocytes fabriquent du lactate et du glycogène à partir de glucose. La liaison du glutamate sur les récepteurs astrocytaires va stimuler la libération du lactate et du glycogène dans le milieu extra-cellulaire, qui seront assimilés par les neurones.

Le métabolisme du glucose

Comme on l'a vu, le glucose traverse les astrocytes qui forment la barrière hémato-encéphalique. Dans les faits, le glucose est capté par les astrocytes de la barrière hémato-encéphalique, qui le redistribuent aux neurones. Les astrocytes ont dans leur membrane des transporteurs du glucose, des molécules qui permettent au glucose de traverser la membrane cellulaire. Ces transporteurs sont ce qui permet au glucose de traverser la barrière hémato-encéphalique, de leur permettre de passer dans les astrocytes. Les autres molécules sont aussi transportées par des récepteurs dédiés dans les autres tissus, mais les astrocytes n'ont pas ces récepteurs : cela empêche la majorité des ions et molécules de traverser les astrocytes et d'atteindre le cerveau. Dans l'ensemble des tissus, il existe douze transporteurs différents, qui n'ont pas la même composition chimique et sont de forme différente. Le cerveau n'exprime que sept de ces transporteurs, les principaux étant les transporteurs GLUT1-GLUT5 et GLUT8. Le transporteur GLUT1 est surtout présent dans la membrane des astrocytes, de même que le transporteur GLUT2. Le premier est présent dans tous les astrocytes cérébraux, alors que GLUT2 est présent dans certaines astrocytes, localisés dans des aires cérébrales bien précises (hypothalamus et tronc cérébral). Le transporteur GLUT3 est la chasse gardée des neurones, alors que le GLUT5 est exprimé par la micro-glie.

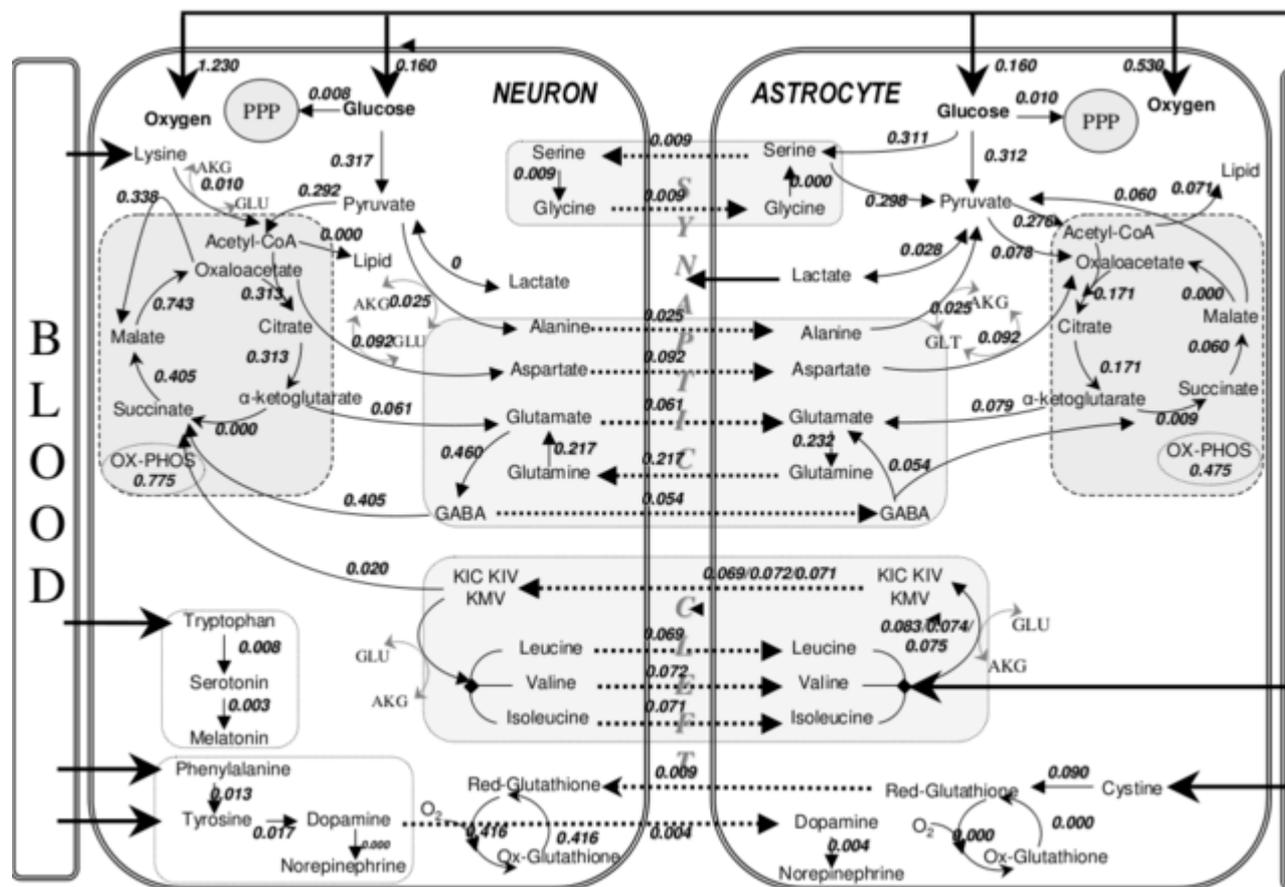
Le transfert du glucose des astrocytes aux neurones peut se faire de diverses manières. Le transfert

s'effectue principalement sous la forme de lactate tel quel, mais il peut aussi être réalisé sous la forme de glycogène. Ce lactate est produit dans les astrocytes par dégradation du glucose : le glucose est dégradé en pyruvate, qui est lui-même transformé en lactate. Le lactate est alors envoyé aux neurones, qui synthétisent du pyruvate avec. Le pyruvate est alors utilisé par la respiration aérobie (cycle de Krebs).

Le métabolisme des neurotransmetteurs

Les astrocytes ne vont pas seulement fournir du glucose/lactate/glycogène aux neurones. Ils vont aussi jouer un grand rôle dans le recyclage de certains neurotransmetteurs, comme le GABA, le glutamate, la glycine, et autres. Dans les faits, ces neurotransmetteurs sont produits à partir respectivement de sérine (glycine) et de glutamine (glutamate et GABA). Prenons le cas de la sérine et de la glycine comme premier exemple. La sérine est produite dans les astrocytes à partir du glucose, avant d'être envoyé aux neurones. Les neurones vont alors synthétiser de la glycine à partir de cette sérine et l'utiliser comme neurotransmetteur. Après utilisation, la glycine est recapturée par les astrocytes et est alors dégradée en sérine. Et un nouveau cycle recommence : la sérine synthétisée peut alors être utilisée renvoyée aux neurones, et ainsi de suite. Il en est de même pour le glutamate et le GABA. Ces deux neurotransmetteurs sont recapturés par les astrocytes, qui les dégradent en glutamine. Cette glutamine est alors renvoyée aux neurones, qui pourront re-synthétiser du glutamate et/ou du GABA et les utiliser comme neurotransmetteurs. Il faut noter que le glutamate peut aussi être synthétisé par les astrocytes et les neurones non pas à partir de glutamine, mais à partir d'une molécule produite par le cycle de Krebs (respiration aérobie).

Résumé illustré



Major metabolic fluxes ($\mu\text{mol/g tissue/min}$) in neuron-astrocyte coupling for resting conditions. The fluxes were calculated with the objective of maximizing the glutamate/glutamine/GABA cy fluxes between the two cell types with subsequent minimization of Euclidean norm of fluxes, using the uptake rates given in Table 1 as constraints. Thick arrows show uptake and release reactions. Dashed arrows indicate shuttling of metabolites between the two cell types. Only ke pathway fluxes are represented here for simplicity. The flux distributions for all the reactions listed in Additional File 1 are given in Additional File 4:Supplementary Table 3. (Description is figure caption from original article).

Les vitamines et le cerveau

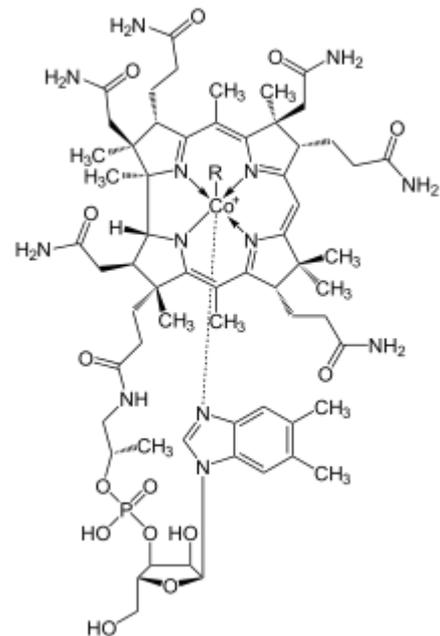
Dans les sections précédentes du chapitre, nous avons surtout parlé de l'alimentation en énergie du cerveau. Mais il ne faut pas oublier que de nombreuses réactions chimiques permettent d'utiliser cette énergie et de la stocker. De plus, certaines réactions métaboliques permettent de synthétiser des neurotransmetteurs, de façonner la paroi des neurones, de contrôler les différences de concentrations en ions dans le neurone, et ainsi de suite. Ces réactions font naturellement appel à de nombreuses enzymes et autres protéines, la plupart étant synthétisées à partir des nutriments, mais aussi à partir de vitamines. Le cerveau est de loin un des plus gros consommateur de vitamines du corps. D'ailleurs, il faut signaler le cerveau est naturellement riche en vitamines, celui-ci ayant des réserves assez importantes. C'est notamment le cas pour les vitamines B, qui sont séquestrées dans le cerveau. Aussi, il n'est pas étonnant que leur teneur cérébrale soit largement supérieure à leur concentration sanguine. Par exemple, la concentration en vitamine B9 est près de 4 fois supérieure à la concentration sanguine, de même que la concentration en vitamine B5 et B8 est près de 50 fois plus importante dans le cerveau que dans le sang.

Grâce à cela, le cerveau peut survivre à une déficience assez légère et/ou temporaire en vitamines. Cependant, cela n'empêche pas des déficiences en vitamines dans des situations extrêmes, comme un alcoolisme chronique ou un jeûne prolongé. Ces déficiences peuvent avoir des conséquences neuropsychiatriques assez importantes, comme nous allons le voir maintenant. Dans ce qui va suivre, nous allons étudier les quatre vitamines les plus importantes pour le cerveau, à savoir les vitamines B1, B6, B9 et B12.

Les vitamines B9 et B12

Les vitamines B9 et B12 fonctionnent en tandem dans le corps, un manque de vitamine B12 pouvant être masqués par une complémentation de B9 et réciproquement. La carence en vitamine B12 peut se traduire par ce qui est appelé un **syndrome neuro-anémique**, dont le nom traduit les effets de la carence : une anémie et des symptômes neuropsychiatriques. Ces cas sont cependant rares, vu que la carence en vitamine B12 est exceptionnelle de nos jours. Elle ne touche que les végétariens qui ne se complémentent pas en vitamine B12 (et encore, après quelques mois ou années de ce régime sans complémentation), ou les personnes ayant des problèmes d'absorption de la vitamine (anémie de Biermer, usage d'antiacides prolongé, ...). La récupération est souvent totale après complémentation en B12, mais quelques patients peuvent avoir des séquelles s'ils ne sont pas pris en charge rapidement. La carence en vitamine B9 a des symptômes similaires mais moins intenses, avec une démyélinisation inexistante. L'anémie est couplée à un état dépressif et éventuellement une démence ou une psychose dans les cas graves.

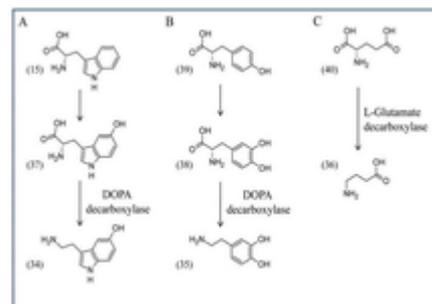
La carence en vitamine b12 entraîne de nombreux symptômes neurologiques, le principal étant une démyélinisation du système nerveux dont les symptômes sont semblables à la sclérose en plaque. Pour simplifier, la carence peut s'exprimer de trois grandes manières différentes : soit par une atteinte de la moelle épinière, soit par une atteinte des nerfs, soit par une atteinte cérébrale. L'atteinte des nerfs périphériques fait que ceux-ci perdent leur gaine de myéline, donnant des polynévrites assez marquées. L'atteinte médullaire touche essentiellement le faisceau pyramidal ainsi que les cordons antérieurs (système des colonnes dorsales). L'atteinte du faisceau pyramidal et des nerfs moteurs se traduit par l'apparition de troubles moteurs, comme une paralysie, une spasticité, un défaut de coordination motrice, ou autre. L'atteinte des nerfs sensitif et des colonnes dorsales médullaires est la cause de troubles sensitifs variés : douleurs dans les extrémités, des picotements, des sensations de décharges électriques, ou d'autres sensations anormales. Enfin, les troubles peuvent aussi toucher le cerveau, donnant un tableau clinique plus complexe, allant de troubles du sommeil ou de dépression à une véritable démence en passant par des crises psychotiques.



Cobalamine (une des formes de la vitamine B12).

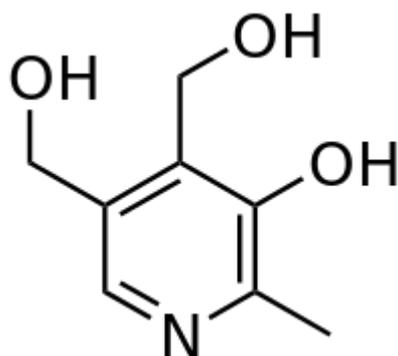
La vitamine B6

La vitamine B6 existe sous plusieurs formes différentes, qui portent le nom de pyridoxine, pyridoxal, et pyridoxiamine. Ces trois formes sont plus ou moins équivalentes pour ce qui est de leur rôle au niveau nerveux. Nous avons vu il y a quelques chapitres que la vitamine B6 est primordiale dans la synthèse de la sérotonine et de la dopamine, du GABA et de la mélatonine. C'est grâce à elle que le 5-HT est transformé en sérotonine, que la L-DOPA se métamorphose en dopamine, et que le glutamate devient du GABA. Une déficience en vitamine B6 entraîne donc une baisse de production de ces neurotransmetteurs, qui touche préférentiellement la synthèse du GABA et de la sérotonine.

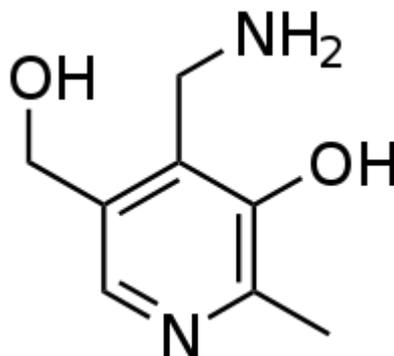


Synthèse de la dopamine, de la sérotonine et du GABA par la vitamine B6 et diverses enzymes associées.

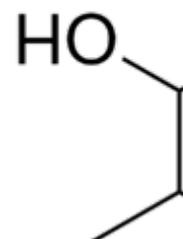
La baisse de GABA induite se traduit par une hausse de l'activité électrique des neurones, avec deux conséquences principales : un mauvais sommeil et, plus rarement, des crises épileptiques. La baisse de sérotonine et de dopamine se manifeste quant à elle par un état dépressif et une hausse de impulsivité et de la nervosité. La déficience peut aussi se manifester dans le système nerveux périphérique par une inflammation généralisée des nerfs (une polyneuropathie). A l'inverse, une surdose de vitamine B6 n'entraîne pas de symptômes clairs, tant que la surdose n'est pas prolongée. Cependant, une complémentation en B6 prolongée durant plusieurs mois peut engendrer des névrites totalement réversibles avec l'arrêt de la supplémentation.



Pyridoxine



Pyridoxiamine



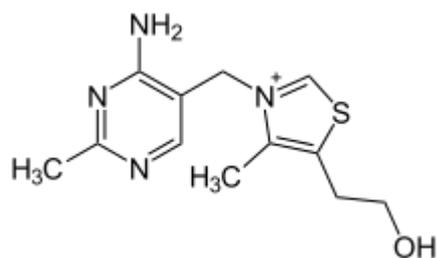
Pyridoxal

La vitamine B1

Nous avons gardé le meilleur pour la fin. La vitamine B1 est extrêmement importante pour le système nerveux, des carences pouvant être tout aussi graves que les carences en vitamines B12 ou B6. Une carence prolongée en B1 s'observe surtout chez les alcooliques, l'alcool stoppant l'absorption intestinale de la B1. Cette carence se traduit essentiellement par l'apparition d'un syndrome assez connu : **l'encéphalopathie de Wernicke**. Les symptômes sont souvent assez clairs, 80% des cas manifestant la triade : défaut de coordination des mouvements (ataxie), paralysie des yeux (ophtalmoplégie) et confusion (delirium).

D'autres symptômes peuvent se faire jour, comme une profonde amnésie, une perte de la mémoire à court-terme, une psychose, ou des troubles végétatifs. L'origine de ces symptômes est lié à diverses atteintes du thalamus, de l'hypothalamus et du tronc cérébral. Par exemple, la paralysie oculaire provient d'une atteinte des noyaux des nerfs crâniens oculomoteurs. L'amnésie est quant à elle liée à une atteinte des corps mamillaires de l'hypothalamus. La carence en thiamine cause un stress métabolique aux neurones, qui entraîne souvent la mort du neurone par apoptose. De plus, la carence va aussi modifier la recapture du glutamate, entraînant l'apparition d'une excitotoxicité (le glutamate excite les neurones à mort). Beaucoup de neurones meurent rapidement, ce qui cause l'apparition de l'encéphalopathie de Wernicke.

Chez certains patients, l'encéphalopathie de Wernicke évolue vers des troubles cognitifs permanents. La démence qui en résulte est appelée le **syndrome de Korsakoff**, du nom de son découvreur. Son symptôme principal est une amnésie assez particulière. Nous allons devoir parler rapidement de l'amnésie, chose qui sera détaillée dans le chapitre sur la mémoire. L'amnésie du syndrome de Korsakoff est une perte de la mémoire à court-terme, avec une incapacité à mémoriser de nouveaux souvenirs ou de nouvelles connaissances. Les savoirs et souvenirs déjà acquis sont relativement préservés, bien que quelques déficits peuvent se voir. L'amnésie porte donc essentiellement sur les acquisitions qui suivent le traumatisme, cette forme d'amnésie étant appelée amnésie antérograde. L'amnésie qui touche les souvenirs d'avant l'apparition du syndrome est appelée amnésie rétrograde. L'amnésie du syndrome de Korsakoff est essentiellement antérograde, bien qu'une faible amnésie rétrograde soit possible. Si amnésie rétrograde il y a, celle-ci ne touche généralement que les souvenirs et savoirs récents, qui datent de quelques mois, années ou décennies avant le syndrome. Outre l'amnésie, divers troubles cognitifs peuvent se manifester, que ce soit des troubles du langage (aphasie), des troubles de la reconnaissance des objets et de la catégorisation (agnosie) ou des troubles intellectuels.



Thiamine.

Les méthodes pour étudier le cerveau

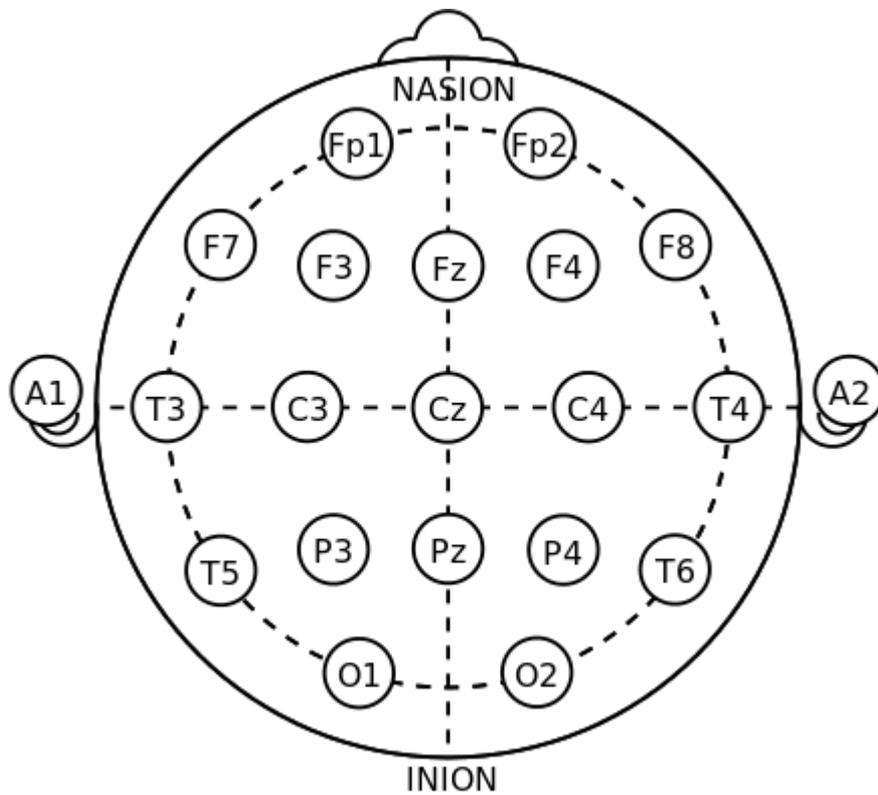
Étudier le cerveau demande souvent des techniques spécialisées, l'imagerie médicale étant de loin la plus complexe. Les méthodes d'étude sont assez nombreuses : imagerie par émission de positron, électroencéphalographie, et autres. Dans ce chapitre, nous allons voir quelles sont ces techniques et comment elles fonctionnent.

Méthode des lésions

La première méthode est la **méthode des lésions**, une méthode anatomique qui a longtemps eu son heure de gloire et qui reste encore une méthode très utilisée. Celle-ci étudie les patients cérébrolésés, et notamment les conséquences de lésions cérébrales en fonction de leur localisation. La théorie cachée derrière cette méthode est que chaque portion du cerveau a une fonction bien précise : telle portion du cerveau serait impliquée dans la mémoire, telle autre dans le langage, et ainsi de suite. Ainsi, si la lésion d'une aire entraîne un déficit mnésique, on peut clairement dire que celle-ci est impliquée dans la mémoire. Cette méthode a donné nombre de résultats importants dans le domaine des neurosciences, certains cas comme celui d'H.M ou de Phinéas Gage étant devenus iconiques. Le seul défaut de cette méthode est que les lésions localisées sont relativement rares, la majorité des AVC ou traumatismes ayant des conséquences assez dispersées dans le cerveau ou touchant de très nombreuses aires cérébrales. La théorie une aire = une fonction peut aussi être critiquée, dans une certaine mesure, ce qui brouille les interprétations des observations lésionnelles ! N'oublions pas que la corrélation aire lésée <-> trouble fonctionnel est une corrélation, pas une causalité ! Les variabilités inter-individuelles peuvent aussi poser problèmes : si un patient lésé au lobe temporal a des troubles du langage, il se peut que d'autres ne soient pas dans le même cas.

Mesure de l'activité électrique du cerveau

L'activité électrique cérébrale peut se mesurer avec un instrument composé de plusieurs électrodes placées à la surface du crâne : l'**électroencéphalgraphe**, ou EEG. L'EEG est utilisé pour étudier le fonctionnement du cerveau, diagnostiquer certaines maladies qui modifient l'activité électrique cérébrale (épilepsie), et observer le déroulement du sommeil. Celui-ci est composé d'électrodes, placées à la surface du crâne, chaque électrode captant les variations de potentiel produites par le cerveau. Évidemment, cette activité n'est pas la même partout : si une aire cérébrale s'active plus qu'une autre, les variations de potentiel seront plus importantes près de cette aire cérébrale que sur une surface éloignée. Pour localiser la source de l'activité cérébrale, la position de ces électrodes est très importante, ce qui fait qu'elle est standardisée afin de rendre les résultats de l'EEG plus facile à interpréter et à reproduire. Ce qui est important, notamment quand on utilise l'EEG pour un diagnostic médical. Le schéma ci-dessous illustre la position standardisée des électrodes sur le crâne. Il va de soit que l'EEG est utile pour analyser ce qui se passe à la surface du crâne, mais est assez peu précis pour capter l'activité électrique des portions centrales du cerveau : celles-ci sont recouvertes par le cortex, qui atténue les signaux sous-corticaux.



21 electrodes of International 10-20 system for EEG

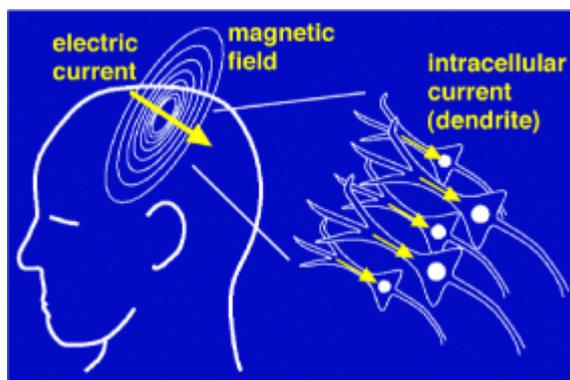
L'EEG est très utile pour diagnostiquer l'épilepsie, laquelle se traduit par une activité électrique anormale sur l'EEG.



Illustration qui montre le début d'une crise épileptique sur un EEG.

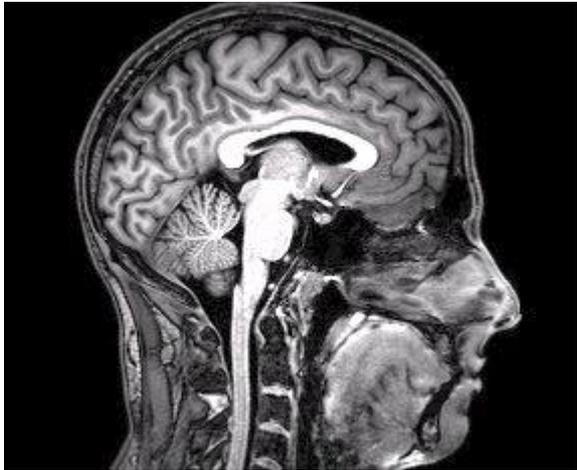
Méthodes magnétiques

La **magnéto-encéphalographie** fonctionne sur le même principe que l'EEG, à la différence qu'elle capte les champs magnétiques créés par l'activité électrique des neurones.



Magnetoencephalography

Ce qui n'est pas le cas de l'**imagerie par résonance magnétique** (IRM), une méthode assez compliquée à expliquer. Celle-ci applique un champ magnétique sur le cerveau et mesure les champs magnétiques produits en réaction par les protons des noyaux atomiques (à cause de leur spin). Celle-ci donne les images iconiques, que vous avez certainement déjà vu par ailleurs.



fMRI Brain Scan

Radioactivité médicale

D'autres méthodes se basent sur la radioactivité médicale. Ces examens injectent une substance faiblement radioactive dans le sang, les capteurs mesurant la radioactivité produite par celle-ci. Suivant le débit sanguin et l'innervation sanguine, la répartition de la radioactivité sera différente. On peut notamment citer la **tomographie par émission de positons**. Cette méthode permet de mesurer le débit sanguin cérébral : là où il est maximal, la radioactivité sera supérieure, notamment une intensité locale supérieure sur les images. On a vu il y a quelques chapitres que ce débit sanguin dépend fortement de l'activité des neurones. Cela permet de savoir quelles aires du cerveau sont activées lors d'une tâche donnée, ce qui permet de faire des hypothèses sur l'implication de certaines aires dans divers processus cognitifs. Cette technique permet de mesurer convenablement l'activité cérébrale pour les structures sous-corticales, bien plus que l'EEG du moins.

Le vieillissement du système nerveux

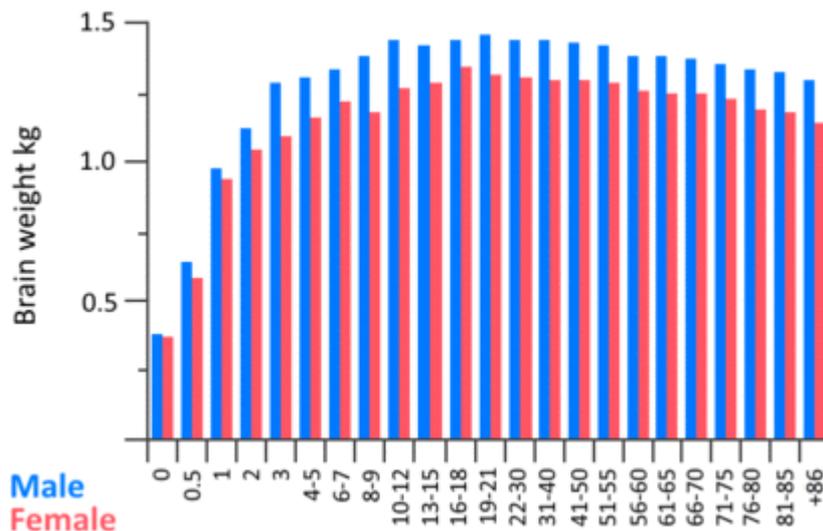
Dès la fin de l'âge adulte, le cerveau subit des modifications assez importantes. La plupart est due à l'expérience, le système nerveux pouvant apprendre à tout âge. Mais d'autres, plus subtiles, proviennent des processus de vieillissement du cerveau. Dès 20 à 25 ans, on observe une légère baisse des performances cognitives, qui reste cependant extrêmement subtile : baisse de l'efficacité mnésique, ralentissement léger de la pensée, perception plus difficile et identification perceptive plus lente, etc. Le processus de vieillissement cérébral ne devient cependant visible qu'à la fin de la vie, dans le grand âge. Il est rare que les jeunes adultes, ou les personnes de 40 à 50 ans montrent une baisse des performances cognitives ou mnésiques, sauf en cas de maladies dégénérative précoce. Le vieillissement du cerveau est donc lent, sauf dans le grand âge. Il est temps d'aborder le vieillissement cérébral dans ce chapitre.

Le vieillissement normal

Pour parler du vieillissement cérébral, il est d'usage de faire la distinction entre vieillissement normal et vieillissement pathologique. Le second fait référence au vieillissement lié à des maladies pathologiques comme Alzheimer ou Parkinson, tandis que le premier fait référence au vieillissement sans maladies cérébrales liées à l'âge. Cependant, la distinction entre les deux peut parfois être assez difficile à faire, comme on le verra plus tard. Le fait est que les manifestations des maladies neurodégénératives sont assez proches des manifestations du vieillissement normal, la seule différence étant l'intensité. Le vieillissement normal s'accompagne en effet de pertes de mémoire, de manifestations comportementales et d'une baisse des fonctions intellectuelles. Les mécanismes liés au vieillissement, comme la production de plaques amyloïdes ou de protéine dans la maladie d'Alzheimer, sont aussi courant dans le vieillissement normal. Encore une fois, seule l'intensité permet de faire la distinction, mais sans que ce critère soit fiable à 100%. Par exemple, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est particulièrement compliqué, par manque de marqueurs biologiques francs en-dehors des résultats de l'autopsie. C'en est à tel point que l'autopsie ne confirme pas le diagnostic dans 30 à 15% des cas !

Variation de la taille du cerveau

Avec le développement, le cerveau voit naturellement sa taille augmenter, du moins dans les limites de la boîte crânienne. Les processus de synaptogenèse, entraînant la naissance de synapses, d'axones et de dendrites, vont naturellement augmenter la masse du cerveau. Il en est de même pour les processus de neurogenèse. L'augmentation du poids du cerveau qui en découle est essentiellement concentrée sur les premières années de vie, et atteint une valeur plateau vers 3 à 5 ans. Le poids du cerveau augmente alors très lentement durant l'adolescence et le début de la vie adulte, avant de diminuer légèrement au-delà. Cette diminution est pour partie liée à la perte de substance blanche, mais aussi à la perte de volume des neurones qui rétrécissent.



Poids du cerveau en fonction de l'âge.

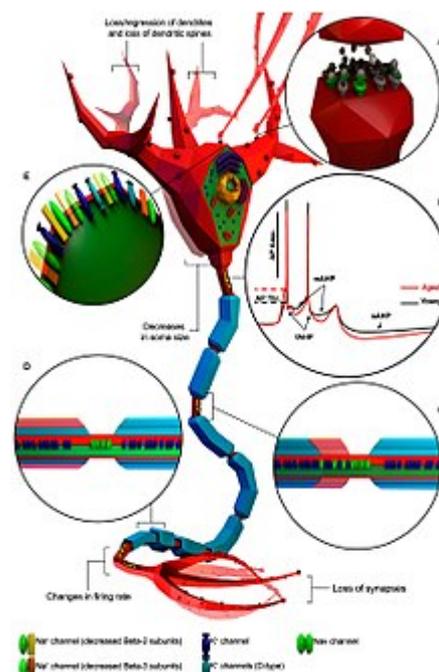
Variations cognitives et comportementales

Toutes les aires du cerveau ne vieillissent pas la même vitesse : certaines sont plus atteintes par l'âge. Cela se traduit par des modifications de comportement ou de performances dans certaines tâches cognitives ou sensorimotrices. Cette atrophie entraîne une baisse de l'attention et de la concentration. Les capacités cognitives liées à l'attention et la concentration sont aussi touchées : la mémoire de travail diminue, le langage se fait plus difficile, la vigilance diminue, etc. La mémoire se fait plus fragile, avec cependant une variabilité assez forte suivant la personne : certaines ont une mémoire de jeune homme, tandis que d'autres sujets ont des déficits plus marqués. La motricité et les performances sensorielles tendent aussi à diminuer progressivement : les aliments perdent leur goût, les mouvements plus lents et plus rares, l'audition est moins bonne, etc. Les autres troubles, comme des troubles du comportement (apathie, retrait social, émoussement émotionnel léger) arrivent généralement plus tard, quand le cortex frontal (sous le front) commence à perdre en volume. Cela arrive quand les aires du cerveau situées sous le front (le cortex frontal) commencent à s'atrophier.

Les aires cérébrales en charge de la mémoire (l'hippocampe, ainsi que le cortex temporal) sont parmi les plus fragiles. Cette atrophie joue un rôle dans l'apparition des troubles mnésiques, les plus visibles lors du vieillissement. Le fait est que les pertes mnésiques liées au vieillissement concernent les souvenirs récents, les souvenirs anciens étant relativement conservés par le vieillissement normal. Cela vient du fait que l'atrophie touche plus fortement l'hippocampe, une aire cérébrale chargée de mémoriser les souvenirs récents, comme on le verra dans les derniers chapitres. L'hippocampe perd généralement une bonne partie de son volume et s'atrophie au cours du vieillissement. Il faut notamment signaler que l'atrophie de l'hippocampe est légère dans le vieillissement normal, mais devient nettement plus marquée dans la maladie d'Alzheimer, d'où les pertes mnésiques caractéristiques de cette maladie. Il faut cependant signaler que les troubles mnésiques sont assez variables suivant les individus : certains vieillards d'un âge avancé gardent une mémoire de jeune homme, tandis que d'autres personnes du même âge auront des déficits plus ou moins marqués, sans que l'on sache réellement quelle est l'origine d'une telle disparité.

Vieillesse des neurones

Contrairement à ce que prétend une idée reçue, il n'y a pas de perte des neurones : celle-ci est en effet très légère avec l'âge, si tant est qu'elle existe. Par contre, les neurones tendent à devenir plus petits : leur soma (corps cellulaire) diminue en taille, se réduit. L'exception à cette règle provient des maladies neurodégénératives, telle Alzheimer, qui se caractérisent par une mort progressive, mais importante, des neurones. La diminution du poids du cerveau dépend essentiellement de la perte de substance blanche, à savoir une réduction du nombre de synapses, d'axones et de dendrites. De plus, avec l'âge, les axones conduisent moins bien l'influx nerveux : les gaines de myéline qui entourent les axones se dégradent et se réduisent progressivement. La figure de droite résume graphiquement ces changements.



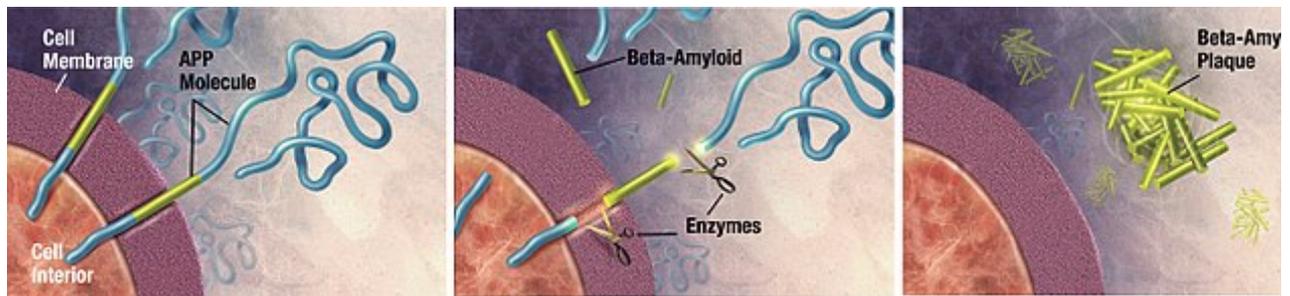
Modifications des neurones avec l'âge.

Vieillesse moléculaire

Avec le vieillissement, on observe des modifications de la chimie du cerveau. Par exemple, la production de certains neurotransmetteurs chute avec l'âge, sans compter que certains récepteurs synaptiques deviennent plus rares. Par exemple, la dopamine se fait de plus en plus rare avec le vieillissement, ce qui est en partie responsable d'une baisse de la mobilité et de l'attention chez le vieillard. Et la dopamine n'est pas la seule concernée : la sérotonine et le glutamate sont aussi concernés, de même que l'acétylcholine.

D'autres modifications se traduisent par l'accumulation de molécules dans le cerveau âgé. Le premier cas, est l'accumulation de **dégénérescences neurofibrillaires** à l'intérieur des neurones. Celles-ci sont des amas de protéine Tau, une protéine est présente dans tous les neurones, quelque soit l'âge. Il s'agit d'une protéine qui fait partie du cytosquelette, à savoir le squelette cellulaire, un ensemble de protéines agencées en charpente, qui permet à la cellule de garder sa forme (entre autres). La dégradation de ce cytosquelette, qui entraîne des problèmes divers : les substances produites par le noyau ne sont plus transportées à destination via le cytosquelette, le neurone est plus fragile, etc.

On peut aussi citer l'accumulation de plaques microscopiques, composée d'une protéine : la bêta-amyloïde. Ces **plaques séniles** sont une caractéristique du vieillissement, qu'il soit normal ou pathologique : tous les cerveaux, même ceux d'une personne âgée saine, contiennent de telles plaques. La bêta-amyloïde qui constitue ces plaques se forme quand une molécule de la membrane des neurones est décomposée par diverses enzymes. Cette molécule, l'APP, tapisse la membrane des neurones, sans que l'on sache vraiment pourquoi. Sa fonction est encore débattue à l'heure actuelle. Quoiqu'il en soit, divers enzymes vont découper cette molécule en trois morceaux : la bêta-amyloïde est l'un d'eux.



Amyloid-plaque formation-big

Le vieillissement pathologique

Le vieillissement pathologique provient de maladies neurodégénératives, les plus connues étant la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Levy. Ces maladies se traduisent par une diminution des capacités intellectuelles et des pertes de mémoires, parfois accompagnées par des manifestations psychiatriques (dépression, apathie, ou autre). Ces maladies portent le nom de **démences**, ce terme n'étant pas synonyme (sauf dans le langage courant) avec la maladie mentale. La plupart des démences n'est cependant pas forcément lié à l'âge, pas plus que les maladies neurodégénératives : pensez à la sclérose en plaque, qui est une maladie neurodégénérative pouvant entraîner un tableau clinique démentiel, mais n'est cependant pas lié à l'âge. Dans les démences liées à l'âge, on observe une mort des neurones dans certaines régions du cerveau, et éventuellement une mort des axones et dendrites : la perte touche autant la matière grise que la matière blanche. Suivant les zones touchées, les symptômes peuvent être très différents et les tableaux cliniques assez spécifiques. Dans ce qui va suivre, nous allons étudier ces maladies neurodégénératives liées à l'âge.

Les démences peuvent avoir plusieurs origines, les plus courantes étant celles d'origine vasculaires (AVC) et celles provenant de l'accumulation de protéines dans le cerveau. Les **démences moléculaires** proviennent de l'accumulation de protéines ou de molécules particulières dans le cerveau. On distingue alors les tauopathies, les amyloses cérébrales, les synucléinopathies et quelques autres maladies annexes. Les **tauopathies** proviennent de l'accumulation de protéine Tau, sous la forme de dégénérescences neurofibrillaires. Les **amyloses** se traduisent par l'accumulation dans les tissus de plaques séniles. Les **synucléinopathies** sont causées par l'accumulation d'une molécule dans les neurones : l'alpha-synucléine. Il existe plusieurs synucléopathies, les plus connues étant la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée. La maladie de Parkinson est une synucléopathie pure, dans le sens où elle n'est pas associée à une amylose ou une tauopathie. Ce n'est pas le cas de la démence à corps de Lewy, qui est à la fois une synucléopathie, une amylose et une tauopathie. D'autres démences ne sont ni des amyloses ni des tauopathies. Mais les démences les plus connues font partie de ces deux classes : par exemple, la maladie d'Alzheimer est à la fois une tauopathie et une amylose. La démence à corps de Lewy est aussi dans ce cas.

Maladie	Synuclépathie	Tauopathie	Amylose
Tauopathie liée à l'âge	Non	Oui	Non
Maladie de Parkinson	Oui	Non	Non
Maladie d'Alzheimer	Non	Oui	Oui
Démence à corps de Lewy	Oui	Oui	Oui
Maladie de Pick	Non	Oui	Non

Par contre, certaines démences proviennent d'une accumulation progressive de dommages d'origine vasculaires : ce sont les **démences vasculaires**. Les vaisseaux sanguins du cerveau peuvent se boucher (donnant alors une ischémie) ou se briser, causant des dommages localisés dans le cerveau. Un AVC ou une hémorragie cérébrale entraînent techniquement des démences, du moins dans la plupart des cas. La démence apparaît le plus souvent immédiatement après un AVC ou une hémorragie cérébrale importante, un seul évènement suffisant alors pour causer une démence visible et importante. Dans d'autres cas, la démence provient de l'accumulation de petites hémorragies ou ischémies de petite importance. Cela arrive quand les vaisseaux sanguins subissent une maladie qui tend à les boucher ou à les fragiliser. Mais ces évènements ne sont pas spécifiques au grand âge, aussi seront-ils vu plus en détail dans un chapitre à part.

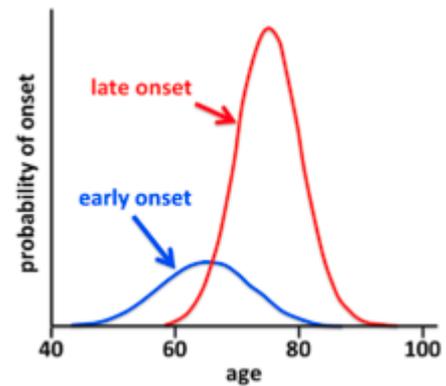
Maladie d'Alzheimer

La **maladie d'Alzheimer** est une maladie dont la cause est encore très mal comprise et les traitements encore peu performants. Son symptôme principal, le plus connu du grand public, est la perte de mémoire, la plainte mnésique, l'oubli pathologique. Ce symptôme est celui qui apparaît en premier dans la plupart des cas, quelques cas pouvant faire exception. Par la suite, divers troubles cognitifs se font jour : troubles du langage, de l'attention, des capacités de raisonnement ou de la pensée. Plus tard, quand la maladie se fait de plus en plus intense, divers troubles comportementaux se font jour : dépression, apathie, agitation, psychose, etc. Comme on le voit, ces symptômes ressemblent aux effets du vieillissement normal, ce qui fait que la distinction peut être assez difficile à faire pour un œil non-averti. Certains proches peuvent ainsi confondre un oubli bénin typique du vieillissement avec un possible Alzheimer. De même, certaines pathologies psychiatriques peuvent mimer Alzheimer chez le sujet âgé. Par exemple, il est particulièrement facile de confondre un syndrome dépressif avec Alzheimer, si la dépression est assez intense

Age de déclaration de la maladie d'Alzheimer

L'âge de déclaration de la maladie est généralement tardif, les cas les plus précoces apparaissant vers 50/60 ans, les plus tardifs apparaissant vers 70/80 ans. Dans les grandes lignes, les chercheurs font la différence entre **Alzheimer précoce** et **Alzheimer tardif**. Les deux formes seraient causées par des mécanismes légèrement différents, potentiellement liés à des particularités génétiques. Il faut noter que les patients atteints de trisomie 21 (syndrome de Down) sont atteints de formes précoces d'Alzheimer, qui se déclarent dès 40 ans, parfois moins. Mais cette forme d'Alzheimer semble être quelque peu différente des autres formes précoces. La probabilité d'être atteint d'Alzheimer augmente avec l'âge : si 10% des personnes de 60 ans sont affectées, plus du quart des personnes de 85ans sont atteintes par la maladie. L'évolution est inéluctable, une fois la maladie déclarée : il n'y a pas de possibilité de rémission et aucun traitement efficace ne permet de guérir la maladie.

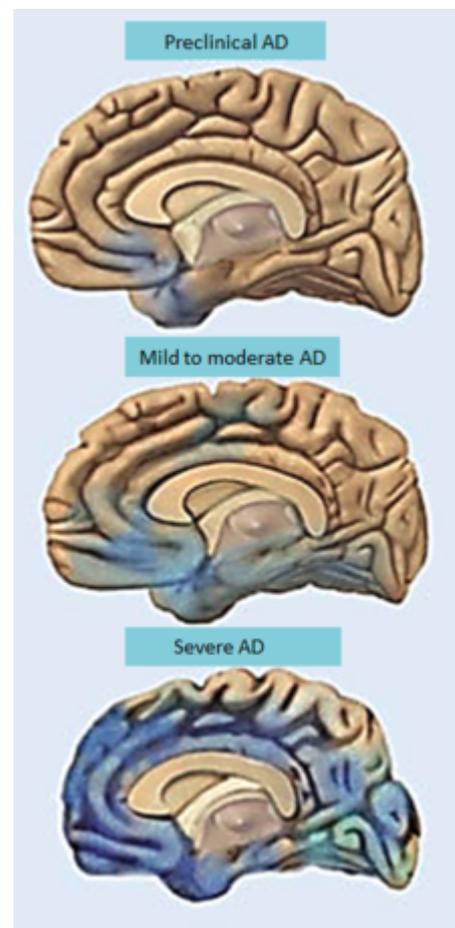
Les **formes familiales** de la maladie apparaissent à moins de 50 ans, vers 40 ans, parfois moins (15 ans, par exemple). Plus de moitié des cas précoces l'Alzheimer sont causés par ces formes familiales. Il s'agit de maladies génétiques, transmises de parents à enfant. Ces formes ne se distinguent pas des autres, si l'on met de côté l'âge ou la cause : les symptômes sont les mêmes, les conséquences sur le cerveau aussi. Il existe trois types différents identifiés de formes familiales, qui se distinguent par le gène touché : le gène presenilin 1 pour la première forme, le gène presenilin 2 pour la seconde forme et une dernière forme touchant le gène de production de l'APP. Le premier gène, le presenilin1, est localisé sur le 14ème chromosome, le presenilin2 est sur le premier chromosome, alors que le gène APP est localisé sur le 21ème chromosome.



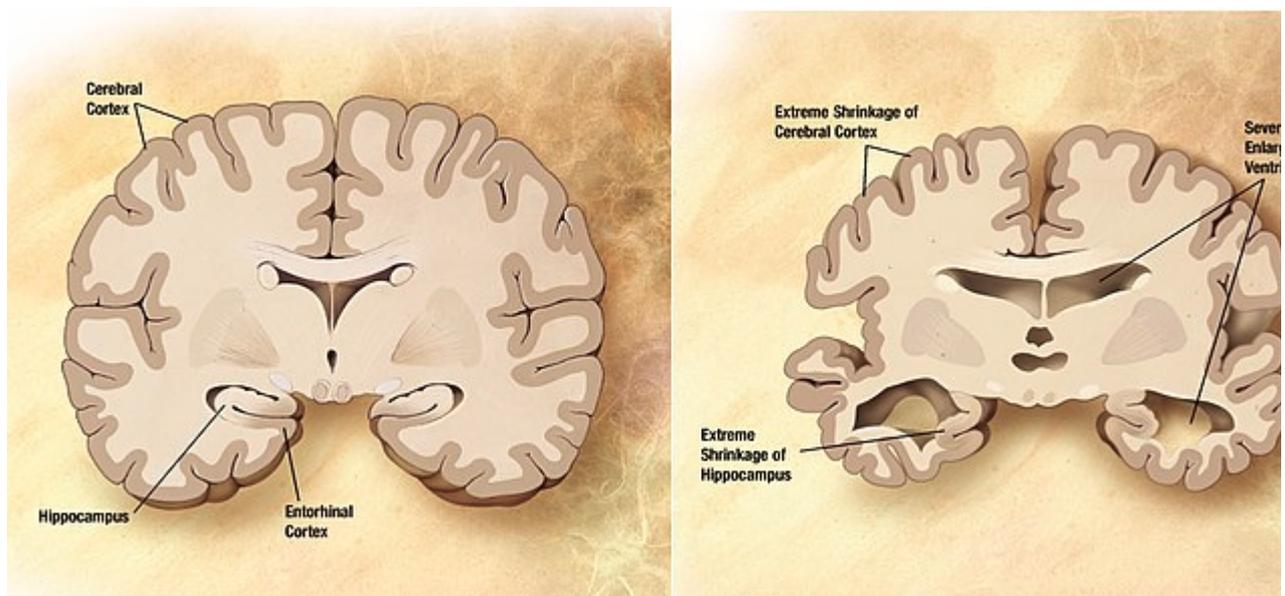
Age d'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Effets de la maladie d'Alzheimer sur le cerveau

La maladie entraîne une mort des neurones et une disparition de la substance blanche (axones, dendrites). Cette disparition se fait progressivement et s'installe dans la durée. Les débuts de la maladie se traduisent par une faible perte neuronale, tandis que les stades finaux de la maladie laissent une faible partie du cerveau intacte et entraînent de forts déficits. La mort neuronale commence bien avant que les symptômes se fassent sentir, ceux-ci devenant évidents quand la mort neuronale est bien avancée. Les premières zones touchées sont les zones dédiées à la mémoire, situées sous les tempes : hippocampe, cortex temporal et entorhinal. Par la suite, la maladie progresse au-delà du cortex temporal et finit par toucher tout le cerveau. Les zones lésées par les premiers stades de la maladie sont des zones riches en neurones acétylcholinergiques, la maladie entraînant donc une perte de la transmission de l'acétylcholine dans le cerveau. C'est de cette observation qu'est venue l'idée de donner aux malades des médicaments qui augmentent la quantité d'Acth dans le cerveau des malades. Divers inhibiteurs de l'acétylcholinostérase (l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine, pour rappel) sont et ont été utilisés dans cette optique. Mais ces médicaments ne servent qu'à masquer temporairement les symptômes, sans compter que leur efficacité est très faible et peu convaincante.



Progression de la maladie d'Alzheimer.



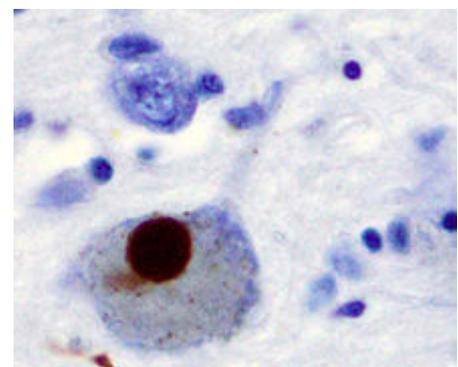
Cerveau sans (gauche) et avec Alzheimer (droite).

Mécanisme de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est techniquement une tauopathie, à savoir une maladie caractérisée par l'accumulation de masse de protéine Tau, formée par dégradation du cytosquelette neuronal. Mais la maladie d'Alzheimer se caractérise aussi par l'accumulation de plaques séniles dans le cerveau, ce qui en fait techniquement une amylose. L'apparition des plaques séniles est le marqueur d'Alzheimer qui apparaît en premier, suivi par les dégénérescences neurofibrillaires, puis les symptômes de la maladie elle-même. Quand les symptômes apparaissent, il se peut que les plaques séniles se soient accumulées depuis plusieurs années dans le cerveau du malade. On peut détecter la présence de ces molécules avec une ponction lombaire, avant même l'apparition des symptômes. Quand des plaques séniles sont observées dans le résultat de la ponction lombaire, le patient a plus de 60% de chances de déclarer une démence dans les années qui suivent. Leur absence est par contre un très bon pronostic. Ces observations peuvent faire penser que la maladie d'Alzheimer serait causée par l'apparition de ces plaques, mais ce n'est pas encore certain.

Démence à corps de Lewy

La **démence à corps de Lewy** est une maladie intermédiaire entre Alzheimer et Parkinson. Comme Parkinson, il s'agit d'une synucléopathie, mais c'est en même temps une tauopathie similaire à Alzheimer. Elle se caractérise par la présence dans le cerveau d'amas microscopiques qui contiennent de la protéine Tau et de l'Alpha-Synucléine, amas qui portent le nom de corps de Lewy. L'accumulation de plaques séniles est souvent retrouvée. Les symptômes sont similaires à ceux de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson, sauf qu'ils sont réunis sur le même patient : ralentissement moteur, troubles intellectuels, troubles mnésiques, etc. Les troubles de



Corps de Lewy.

L'attention et de l'intellect arrivent généralement en premier, suivi par les troubles moteurs et mnésiques. Cette maladie se couple aussi avec des hallucinations visuelles chez 75% des patients, que le patient ne confond pas avec une perception réelle. Les troubles ressemblent plus à une maladie de Parkinson, la ressemblance avec Alzheimer étant plus faible, d'où une difficulté de diagnostic réelle.

Démences fronto-temporales

Les **démences fronto-temporales** proviennent d'une dégénérescence du cortex cérébral dans deux lobes bien distincts : le lobe temporal et le lobe frontal. Le lobe temporal prend en charge la mémoire et le langage, notamment la mémorisation du sens des mots et des connaissances. Son atrophie se traduit donc par des difficultés de compréhension du langage, une perte du sens des mots, une perte des connaissances acquises, le tout sans troubles de la "mémoire" (les souvenirs sont préservés). Le lobe frontal, quant à lui, prend en charge l'attention, les capacités intellectuelles, la régulation des émotions et la personnalité. Il existe plusieurs grands types de démences de ce type, certains faisant consensus :

- La **variante comportementale**, caractérisée par une atrophie du cortex frontal prédominante. Elle se traduit par un changement de la personnalité : le patient devient apathique, plus impulsif, a du mal à prendre des décisions, s'énerve plus facilement, voit ses émotions s'émousser et se réduire en intensité. Il a aussi du mal à organiser ses pensées, à réfléchir. La mémoire et le langage restent conservés, aucun déficit n'étant réellement évident dans les débuts de la maladie.
- L'**aphasie progressive primaire** se traduit par un dysfonctionnement du cortex temporal, donnant des déficits du langage et des troubles de mémoire des connaissances. Il en existe deux types :
 - la version fluente se traduit par des déficits de compréhension du langage. Les souvenirs sont conservés, mais les connaissances et le sens des mots disparaissent progressivement. Elle porte le nom de **démence sémantique**.
 - La version non-fluente se traduit par des déficits dans la production du langage, alors que la compréhension est préservée. Les patients ont des difficultés à se rappeler des mots, à les utiliser, à produire des phrases longues et/ou complexes, la grammaire est atteinte, de même que la syntaxe. Elle porte le nom d'**aphasie fluente primaire progressive**, ou encore variante agrammatique.

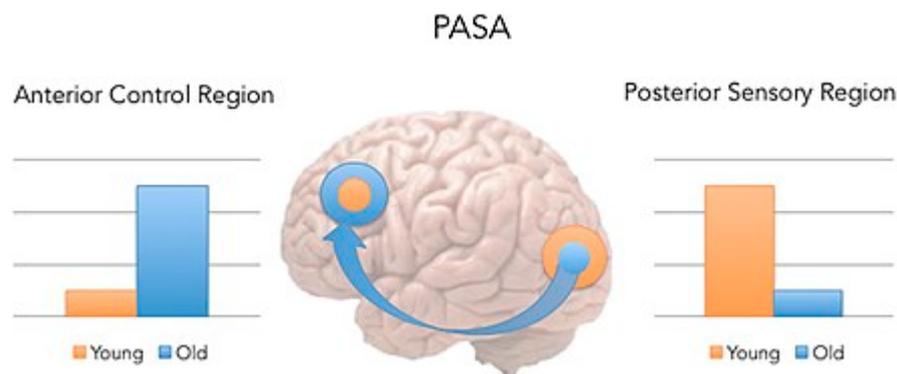
La démence fronto-temporale est en réalité un regroupement de maladies différentes aux causes diverses. Certaines sont des tauopathies, mais d'autres n'en sont pas. Historiquement, la première démence de ce type a été découverte par Pick, d'où le nom de **maladie de Pick** autrefois donné à toutes les démences fronto-temporales, mais aujourd'hui réservé à certains cas bien précis. Celui-ci observa l'apparition de boules de protéines Tau visibles en dehors des neurones, boules appelées corps de Pick. Il a longtemps été cru que toutes les démences fronto-temporales étaient toutes des maladies de Pick, mais il est rapidement apparu que ce n'était pas le cas : divers patients atteints de démence fronto-temporale n'ont pas de corps de Pick, ni même de protéine Tau dans leur cerveau. Certes, la majorité (plus de 90%) des malades ont bien une tauopathie, reste à expliquer les 10%. D'autres protéines seraient impliquées dans ces variantes, mais peu est connu à l'heure actuelle. Certaines variantes tauopathiques semblent se transmettre dans certaines familles, ce qui indique une origine partiellement génétique à ce syndrome. La plupart serait liées une mutation sur le chromosome 17, chromosome qui contient les gènes qui codent pour la protéine Tau. D'autres mutations, comme la mutation GRN et CHMP2B donnent des syndromes identiques, bien que l'origine génétique soit différente. Nous reviendrons sur ces démences dans les chapitres sur le langage et la mémoire.

Théories du vieillissement cérébral

Divers théories visent à rendre compte du vieillissement cérébral, notamment pour ce qui d'expliquer quelles sont les aires cérébrales qui résistent le mieux au vieillissement. On pourrait notamment citer les modèles HAROLD, PASA, et bien d'autres. Nous allons voir ceux-ci dans ce qui suit. Nous ne détaillerons cependant pas les études qui ont mené à ces théories. Sachez juste que ces théories visent à rendre compte des patrons d'activation cérébrales lors de diverses tâches cognitives. En clair, ces théories visent à interpréter les résultats provenant des études de neuro-imagerie. L'exception est la dernière théorie, celle de la réserve cérébrale. Mais laissons cela à plus tard.

Modèle PASA

Le **modèle PASA** (Posterior-anterior shift in aging) est né de diverses observations en neuro-imagerie. Celles-ci montrent que l'activité cérébrale montre des patrons différents suivant l'âge. Chez les sujets jeunes, les portions postérieures du cerveau (celles situées à l'avant du cerveau), sont moins actives lors de certaines tâches. Mais pour des mêmes tâches, les sujets âgés activent plus les aires postérieures, en défaveur des aires antérieures (localisées à l'arrière du cerveau). Il se pourrait que ce changement soit lié à un processus de compensation. Les aires antérieures, liées aux processus sensoriels, perdraient en efficacité au fil du temps. Les aires frontales s'activeraient en plus pour compenser la baisse d'efficacité de aires antérieures.



Modèle Posterior-to-Anterior Shift in Aging (PASA).

Modèle CRUNCH

Le **modèle CRUNCH** (Compensation-Related Utilisation of Neural Circuit Hypothesis) provient essentiellement d'études sur le fonctionnement de la mémoire à court-terme (la mémoire de travail), une forme de mémoire limitée à quelques secondes, capable de mémoriser un nombre limité d'items (7 +/- 2 items, selon la légende). Cette théorie postule que le cerveau des personnes âgées, devenu moins efficient, doit compenser ses déficits. Pour cela, le cerveau active certaines aires cérébrales bien plus fort que chez les sujets jeunes. De plus, des aires supplémentaires sont recrutées, aires qui ne sont pas utilisées chez les jeunes dans les tâches étudiées. Toujours est-il que ce modèle postule que ces mécanismes compensatoires fonctionnent jusqu'à un certain point. Les tâches les plus faciles gardent ainsi un niveau de performance similaire à celui des jeunes, les mécanismes de compensation fonctionnant parfaitement. Par contre, les tâches plus difficiles voient une baisse de performance quand es mécanismes de compensation sont

dépassé.

Théorie de la réserve cognitive et Variations interindividuelles

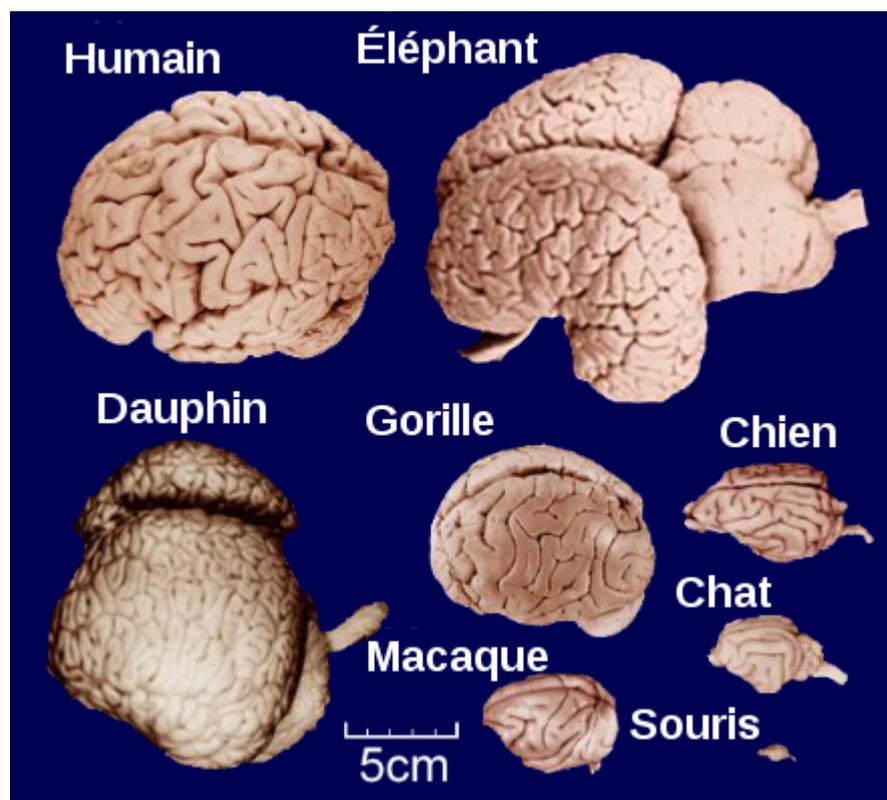
Tous les individus ne sont pas égaux face aux dommages cérébraux, notamment ceux du vieillissement cérébral. On sait que certaines personnes récupèrent mieux après un AVC, ou conservent une bonne partie de leurs capacités suite au vieillissement. Certains patients semblent même n'avoir aucun déficit visible alors que leur cerveau a été fortement touché par le vieillissement. Pour donner un exemple, on peut citer l'étude de Katzman, Aronson et Fuld P, nommée "Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort.". Dans celle-ci, les auteurs relatent le cas de 10 femmes sans déficits cognitifs, dont l'autopsie montra qu'elles étaient pourtant atteintes d'une maladie d'Alzheimer particulièrement avancée ! Et cette observation est loin d'être isolée : d'autres études ont montré que les dégâts observés dans le cerveau ne sont pas vraiment corrélés aux déficits cognitifs ou comportementaux. De nos jours, on rend compte de ces observations en faisant appel à la notion floue, bien qu'utile, de **réserve**. Celle-ci dit que les sujets peuvent avoir une sorte de réserve, quelque chose qui permettrait de compenser les lésions cérébrales. Divers mécanismes permettent d'expliquer en quoi consiste cette réserve, mécanismes qui permettent d'identifier deux formes de réserves : une réserve passive et une réserve active.

La **réserve passive** a la première à avoir été postulée, dans l'étude mentionnée plus haut, portant sur les 10 femmes étudiées. Les chercheurs pensaient que ces femmes ne montraient pas de déficit parce que leur cerveau était plus gros que la normale. La mort neuronale laisse ainsi suffisamment de neurones et de synapses pour ne pas laisser transparaître de déficits évidents. Il faudrait qu'un certain seuil de mort neuronale soit présent pour que des déficits se manifestent. Il est alors postulé que le vieillissement aie lieu à un rythme presque identique entre les personnes, le taux de mort neuronale étant similaire chez les sujets sains. Ce n'est que quand un certain seuil de neurones/synapses restant est atteint que les déficits se manifestent. Dans ce cas, le nombre initial de neurones et de synapses est l'élément qui détermine le délai avant l'apparition des troubles.

La **réserve active**, aussi appelée **réserve cognitive**, est plus floue à comprendre. Elle explique le fait qu'à dommages similaires, des patients différents peuvent avoir des performances cognitives très différentes, de très bonnes pour les uns à très mauvaises pour d'autres. Il s'agit d'une forme de réserve basée sur des stratégies compensatrices : les patients avec une bonne réserve peuvent résoudre une tâche avec un grand nombre de stratégies cognitives, plus élevé que chez les patients avec une mauvaise réserve. Ainsi, si la stratégie principale ne peut être utilisée par manque de ressources cognitive ou à cause d'une lésion, les patients avec une bonne réserve vont pouvoir régler le problème avec des stratégies alternatives, là où ceux avec une faible réserve ne réussiront pas. Certains patients compensent leurs déficits par des stratégies cognitives apprises ou par leurs connaissances. Ainsi, on sait que les personnes qui ont un niveau d'éducation scolaire élevé ont des déficits retardés, ceux apparaissant plus tard que chez les sujets moins éduqués. Il existe aussi une corrélation similaire avec l'intelligence ou la cognition dans les années pré-scolaires. Cela ne ralentit pas la vitesse du vieillissement cérébral, qui a lieu au même rythme chez tous les sujets. Mais une réserve cognitive plus élevée à la base permet au seuil d'être atteint plus tard. Il est clair que cette réserve n'est cependant pas infaillible. Il est supposé, avec de fortes présomptions, que la réserve retarde l'apparition des déficits cognitifs sans pour autant les empêcher. Une fois que les déficits apparaissent, ceux-ci sont nettement plus soudains chez les personnes avec une forte réserve.

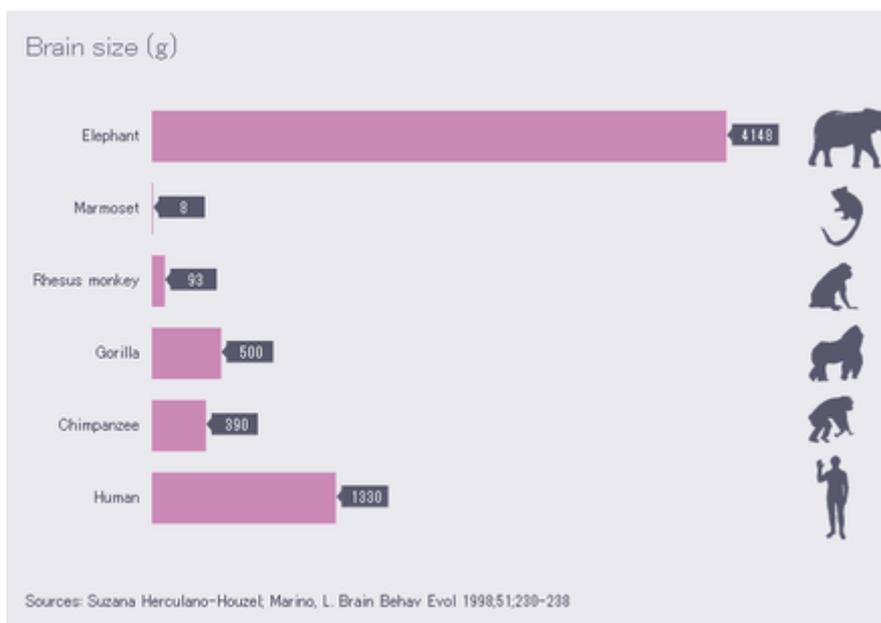
Le cerveau dans le règne animal

Les cerveaux des différentes espèces animales ne se ressemblent pas : différences de taille, de structure, de forme, etc. Ces différences ne sont pas apparues du jour au lendemain, mais sont apparues suite au bricolage aléatoire des mutations génétiques, avant d'être sélectionnées par la sélection naturelle. On peut voir le cerveau comme ayant évolué d'un système nerveux très simple, à une organisation plus évoluée que l'on peut retrouver chez certains vertébrés, comme les oiseaux ou les primates. Dans ce chapitre, nous allons voir comment l'évolution nous a doté d'un système nerveux aussi complexe.

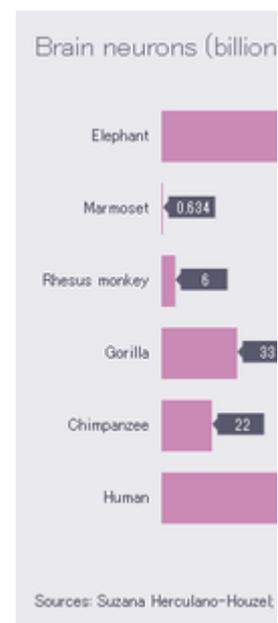


Taille du cerveau

Une des premières raisons qui font que les espèces animales diffèrent par leur intelligence est la taille du cerveau. Celle-ci change suivant l'espèce animale considérée : certaines espèces ont des cerveaux très petits, alors que d'autres ont des cerveaux énormes. La différence se ressent aussi en terme de nombre de neurones. Des différences de ce type se trouvent aussi à l'intérieur d'une même espèce. Par exemple, tous les hommes n'ont pas des cerveaux de même taille, celui-ci étant plus grand chez les individus de grande taille. Ces différences de volume cérébrales nous enseignent beaucoup de choses aussi bien sur l'évolution de notre espèce que sur la manière dont le système nerveux des animaux a évolué avec l'âge.



Taille du cerveau chez différentes espèces animales.

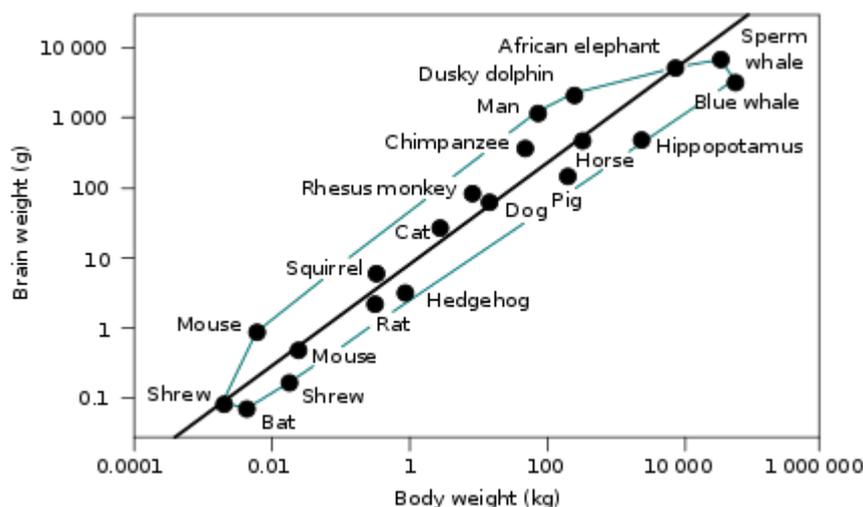


Nombre de neurones animales.

Le quotient d'encéphalisation

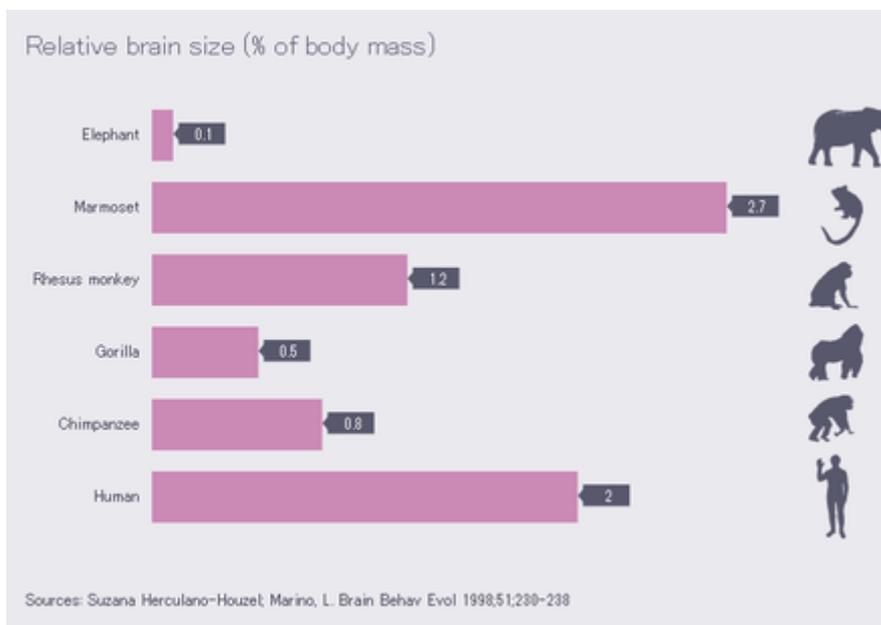
On peut facilement croire que ces différences sont la cause de différences d'intelligence, aussi bien entre espèces, qu'entre membres de la même espèce. Chez l'espèce humaine, l'intelligence étant assez corrélée à la masse du cerveau. Par exemple, les scores de QI sont en moyenne plus élevés chez ceux qui ont un gros cerveau. Les différences d'intelligences entre espèces ou entre membres d'autres espèces sont plus difficiles à établir, compte tenu de la difficulté à mesurer l'intelligence des animaux. Mais on peut signaler qu'un éléphant a toujours un cerveau bien plus gros qu'un humain, sans pour autant être plus intelligent.

Ces différences inter-espèces et inter-individuelles oublient de prendre en compte le poids et la taille des animaux en question. En effet, les animaux massifs ont beaucoup de muscles à bouger, ce qui demande plus de masse neuronale associée à la commande de ceux-ci. La quantité de neurones utilisée uniquement pour la motricité est alors plus importante, sans que cela implique des différences intellectuelles. Le calcul du rapport entre poids du cerveau et poids de l'animal donne une meilleure indication de la taille du cerveau à poids égal.

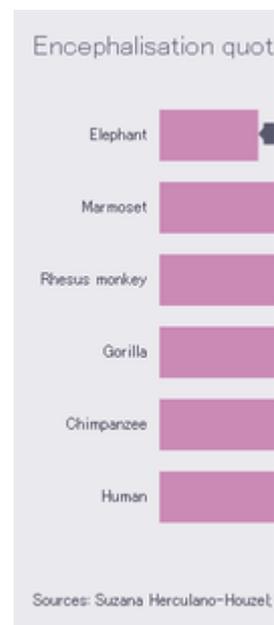


Brain-body mass ratio for some animals diagram

Comme autre mesure, on peut aussi citer le **quotient d'encéphalisation**, au calcul plus complexe. Ces mesures sont supposée donner une meilleure indication de l'intelligence de l'espèce animal considérée, sans pour autant être une mesure parfaite.



Taille du cerveau en pourcentage du poids du corps.



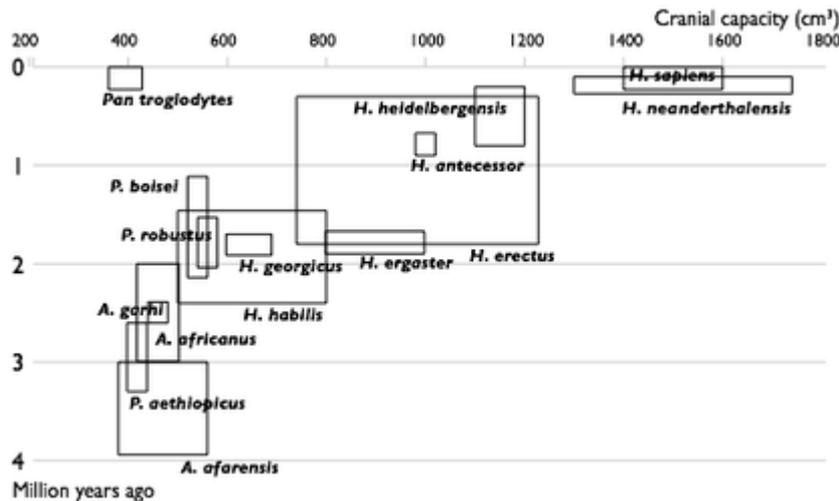
Quotient d'encéphalisation

Le cas des primates et humains

Au cours de l'évolution des espèces, le cerveau semble s'être complexifié et être devenu de plus en plus gros. Cette augmentation de la taille du cerveau est notamment visible chez les singes, ainsi que dans l'évolution humaine. Les anthropologues ont mis en évidence de phénomène en étudiant les cranes des fossiles des singes pré-humains, ainsi que les fossiles des espèces Homo. La taille du crane est un bon indicateur du volume total du cerveau. De plus, la forme du cerveau influence la forme du crane, ce qui

permet de savoir comment était architecturé le cortex de ces espèces aujourd'hui disparues. Par exemple, diverses scissures qui séparent les lobes du cortex laissent une trace dans les crânes fossilisés, ce qui permet de connaître la taille de chaque région du cerveau.

De ces analyses, il ressort que l'évolution des primates s'est faite par un développement de plus en plus important du cerveau. Les premiers australopithèques avaient des cerveaux relativement petits, avec un volume proche de celui d'un chimpanzé. Les premiers homo habilis avaient un cerveau de 550–687 cm³. Le volume cérébral alors augmenté progressivement, jusqu'à atteindre un maximum avec les néandertaliens et les Homo Sapiens : un homo sapiens normal a un cerveau de 1400 cm³.



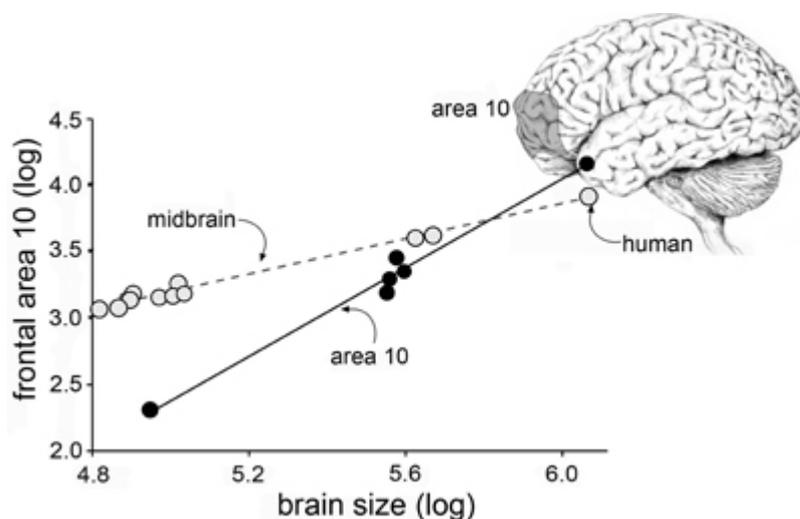
Volume cérébrale des humains et pré-humains.

Structure du cerveau

Outre l'augmentation de volume du cerveau, son organisation générale est aussi très importante pour comprendre les performances des différentes espèces. Toutes les aires du cerveau ne croissent pas à la même vitesse. La surface du cerveau, le **cortex cérébral**, a notamment grandi plus vite que les autres aires chez les vertébrés. On peut voir les structures sous-corticales comme une sorte de reliquat qui a peu évolué avec les espèces, conservant leur structure générale. Cela ne veut pas dire que les structures sous-corticales n'ont pas évoluées, mais que cette évolution est restée relativement lente comparé au développement de la taille du cortex. Outre l'augmentation de la taille du cortex, le nombre de couches de ce dernier a aussi évolué. L'archicortex et le paléocortex sont des cortex anciens, apparus chez les premiers animaux et se trouvent dans les aires chargées de la mémoire et de l'odorat (hippocampe et bulbe olfactif). C'est la seule forme de cortex chez les reptiles et oiseaux. L'**archicortex** en a 4 à 5 couches et le **paléocortex** se contente de 3 couches. Le **néocortex** est le cortex apparu le plus récemment dans l'évolution : seuls les mammifères en disposent. Il possède 6 couches. On le trouve essentiellement à la surface du cerveau, les autres cortex étant enfouis au centre du cerveau.

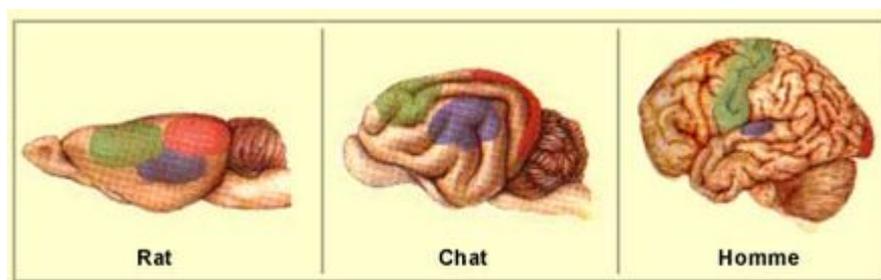
Ce cortex prend en charge aussi bien la motricité que les sensations ou les fonctions émotionnelles, mnésiques et intellectuelles. On peut globalement le subdiviser en plusieurs zones, ou aires, qui prennent en charge respectivement la motricité, les sensations ou le reste (intellect, mémoire, émotions) : on trouve ainsi trois grandes zones du cortex appelées zones motrices, sensorielles et associatives. Suivant les

contraintes écologiques, certaines de ces zones vont prendre plus place chez certaines espèces. Prenons l'exemple des primates et voyons comment l'environnement a favorisé certaines modifications de la structure corticale. Chez ces espèces, l'odorat est assez peu développé, ce qui fait que certaines structures chargées de l'olfaction sont donc assez peu développées : l'organe voméro-nasal est non-fonctionnel, les aires olfactives de petite taille, etc. La taille du cortex olfactif a notamment diminué avec l'évolution, ce qui explique que la taille du cortex olfactif humain est 30% moindre que chez les autres singes. Par contre, la vision est un sens fortement important chez le singe : les aires dédiées à la vision (localisées à l'arrière de la tête) se sont donc développées, augmentant progressivement en taille. Le cortex situé sous le front (cortex frontal) est aussi beaucoup développé chez les primates que chez les autres espèces. Ce cortex frontal prenant en charge la motricité et certaines capacités intellectuelles, on comprend pourquoi les primates semblent avoir des capacités cognitives plus développées que les autres espèces animales.



Brodman area 10 expands disproportionately with increases in brain size

Dans le détail, les aires associatives (non-motrices et non-sensorielles) se sont développées plus rapidement que les autres aires chez les singes et humains. Cela se traduit par une augmentation des capacités cognitives avec l'évolution des primates. Le schéma ci-dessous montre en couleur les aires motrices et sensorielles : on voit que celles-ci prennent moins de place à la surface du cerveau (cortex) chez l'humain que pour les autres espèces représentatives.



Importance croissante des aires associatives

Le système sensoriel

Le système sensoriel correspond à l'ensemble des neurones qui traitent les informations sensorielles, qu'il s'agisse des cinq sens ou de toute autre informations perçues par l'organisme. En soi, son existence n'a rien d surprenant : on se doute bien que c'est le cerveau qui prend en charge notre vision ou l'odorat. Le système sensoriel comprend aussi bien des portions du cerveau que des portions sur système nerveux périphérique. Divers nerfs crâniens ou spinaux transmettent la douleur ou le toucher, que le cerveau traite dans divers noyaux et dans le cortex. Pour résumer, les sensations sont captées par des récepteurs sensoriels. Ces sensations sont transmises par l'axone du récepteur jusqu'à la moelle épinière ou un noyau cérébral, avant d'arriver au thalamus. Après le relai dans le thalamus, les sensations sont transmises au cortex sensoriel, qui traite cette information. Seul l'odorat contrepasse le thalamus et arrive directement au cerveau.

Les récepteurs sensoriels

Le système nerveux sensoriel contient naturellement des capteurs sensoriels, appelés **récepteurs sensoriels**. Ces récepteurs sensoriels sont assez nombreux et sont aussi spécialisés pour un type de stimulation particulier. Il n'y a donc pas de récepteurs qui capterait à la fois la lumière, le son et le toucher. Le corps humain contient des capteurs pour chacun de ses sens, ce qui fait qu'il a des capteurs de pression, de toucher, de lumière, et ainsi de suite. Évidemment, ces récepteurs sont localisés à des endroits différents sur le corps humain : les récepteurs de lumière sont localisés dans les yeux, les récepteurs sonores dans les oreilles, les récepteurs tactiles dans la peau, et ainsi de suite. Ces récepteurs peuvent être classés suivant l'information qu'ils captent :

- **barorécepteurs** pour les capteurs de pression sanguine ;
- **chimiorécepteurs** pour les capteurs de substances chimiques (gout et odorat) ;
- **thermorécepteurs** pour les capteurs de température (sensation de chaud et de froid) ;
- **propriocepteurs** pour les capteurs qui indiquent la position des membres et l'élongation des muscles ;
- **nocicepteurs** pour les capteurs de stimulus douloureux ;
- et ainsi de suite.

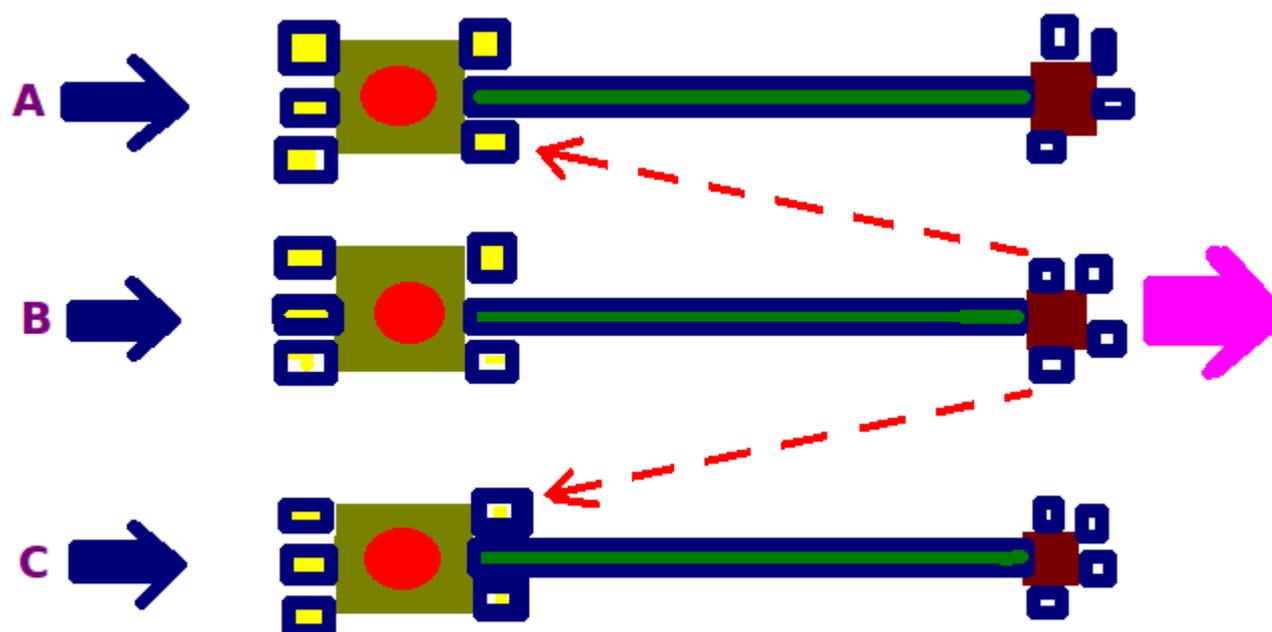
Codage des informations sensorielles

Généralement, plus l'intensité d'une sensation est forte, plus la fréquence d'émission de potentiels d'action est importante. Ce codage des informations porte le nom de **rate coding**, ou codage de fréquence. Le neurone reste muet tant que la sensation reste en-deçà d'une certaine intensité. Passé ce seuil, la fréquence commence à augmenter progressivement avec l'intensité de la sensation. L'augmentation de la fréquence est, en première approximation, proportionnelle à l'intensité de la sensation (seuil exclu). En toute rigueur, la relation n'est pas linéaire et dépend beaucoup du type de récepteur.

Inhibition latérale

Les récepteurs sensoriels sont directement connectés à des neurones sensoriels, quand ils n'en sont pas

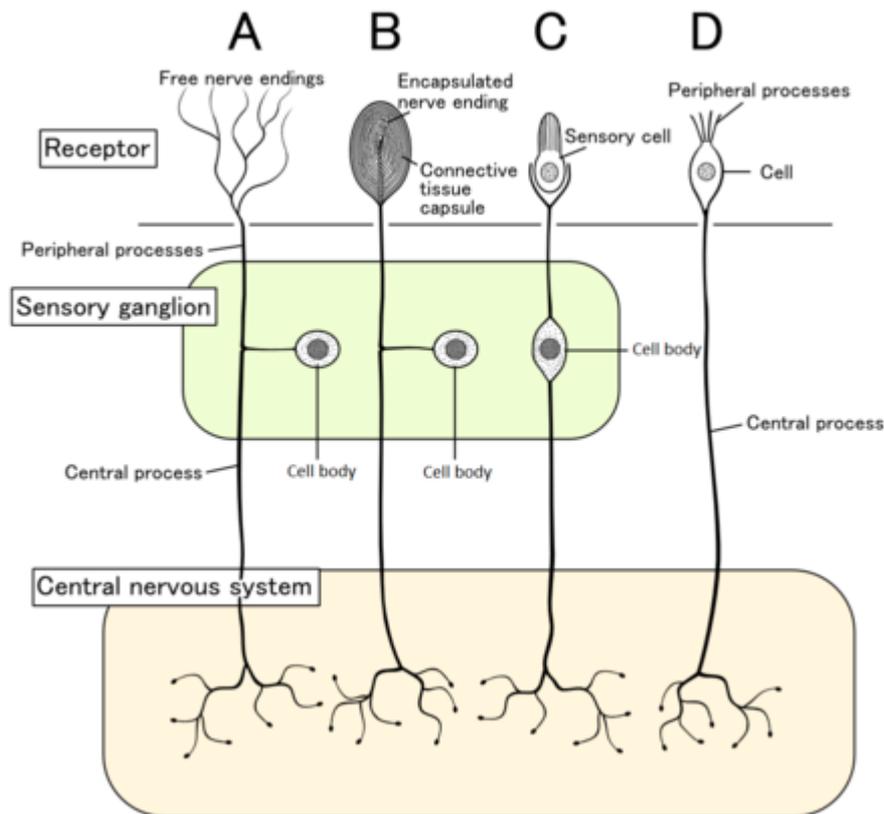
eux-mêmes. Ces neurones sensoriels ne se contentent pas de transmettre le message sensoriel, mais vont effectuer un premier traitement sur celui-ci. Ce traitement consiste à intensifier le contraste du stimulus, à savoir sa différence avec les stimulus adjacents. Pour mieux comprendre, prenons l'exemple d'un paquet de neurones sensoriels, ceux du centre captant une lumière vive alors que ceux les entourent captent de la lumière moins vive. Il y a donc un contraste lumineux entre ce qui est capté au centre et ce qui est capté sur les côtés. Comme autre exemple, on peut prendre l'exemple d'une pointe qui s'enfonce dans la peau : les neurones très proches de la pointe vont capter un stimulus douloureux, mais pas ceux situés plus loin : il y a là encore un contraste entre les perceptions de neurones proches. Ce contraste est amplifié par le système sensoriel, peu après sa perception, afin de rendre les stimulus plus saillants et de faciliter leur localisation. Pour cela, chaque neurone stimulé va légèrement inhiber les neurones proches/adjacents. Ce faisant, les neurones les moins stimulés seront inhibés totalement : la stimulation ne compensera pas l'inhibition des neurones proches. Mais les neurones les plus stimulés ne seront pas suffisamment inhibés et continueront de percevoir le stimulus. Le résultat est que le contraste entre les zones fortement stimulées et faiblement stimulées va augmenter.



Ganglions sensoriels

Les récepteurs sensoriels sont souvent des cellules spécialisées dans la détection de tel ou tel signal : par exemple, notre rétine contient des cellules qui captent la lumière et la traduisent en influx nerveux. Dans d'autres cas, ces récepteurs sont des bouts d'axones de neurone pseudo-unipolaire (je vous renvoie au premier chapitre si vous avez oublié ce terme). C'est notamment le cas de certains récepteurs du toucher,

situés dans la peau. Dans ce cas, seule l'extrémité de l'axone du neurone sert réellement de récepteur sensoriel. Le noyau (soma) du neurone est localisé dans un **ganglion sensoriel**, partie prenante du système nerveux périphérique, naturellement situé en dehors de la moelle épinière. Les axones de ces ganglions font synapse dans le système nerveux central, que ce soit dans la moelle épinière ou dans le cerveau (sur un noyau dédié).



Structure du système nerveux sensoriel.

Le système nerveux central sensoriel

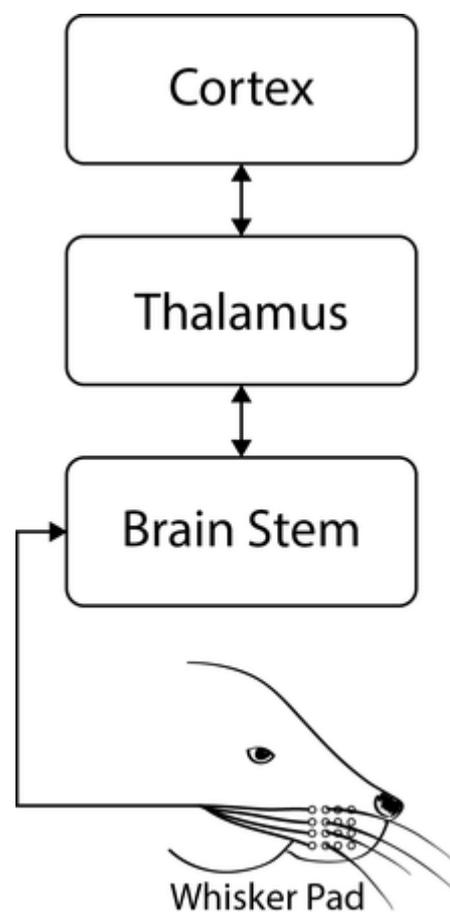
Les axones des ganglions sensoriels font synapse soit sur la moelle épinière, soit sur des noyaux cérébraux. Certains font notamment synapse sur des noyaux des nerfs crâniens, du moins ceux qui s'occupent du goût ou de la sensibilité du visage ou de la mâchoire. Après avoir fait éventuellement relai par divers noyaux, les informations sensorielles sont transmises au thalamus, à l'exception de l'odorat.

Le relai thalamique

Le thalamus contient généralement un noyau dédié au transfert de chaque sensation dans chaque hémisphère : il y a un noyau pour la vision, un autre pour l'audition, un autre pour le goût, etc. Les exceptions sont l'odorat, non transmis par le thalamus, et le toucher qui se voit attribuer deux noyaux : un pour le visage et un autre pour le corps. Avant d'arriver au thalamus, les axones croient la ligne médiane : les axones passent du côté gauche du corps vers le côté droit (ou réciproquement). On dit aussi que les axones décussent. Cette décussation explique que la sensibilité de la partie droite du corps soit prise en charge par l'hémisphère gauche de notre cerveau et inversement.

Le cortex sensoriel

Une fois passé par le thalamus, les informations sensorielles sont envoyées au télencéphale, et plus précisément au cortex cérébral. Une portion de celui-ci reçoit directement les informations sensorielles et y effectue un traitement sensoriel basique : c'est le **cortex sensoriel**. Le cortex sensoriel comprend tous les lobes du cerveau, à l'exception du lobe frontal, chaque lobe ayant sa propre spécificité. Le lobe occipital s'occupe de la vision, le lobe pariétal prend en charge le toucher et la proprioception et le lobe temporal s'occupe de l'audition. Une partie du lobe pariétal prend en charge le toucher et la proprioception. On verra cependant que le lobe pariétal n'est pas qu'un lobe dédié à la perception, mais qu'il intervient aussi dans divers processus intellectuels de haut niveau, notamment l'allocation de l'attention ou la mémoire de travail. Même chose pour le lobe temporal, qui n'est pas totalement dédié à l'audition.



Transfert des informations sensorielles des récepteurs au cortex sensoriel. On voit que ce transfert fait un relai par le thalamus après être passé par le tronc cérébral et/ou la moelle épinière.

Les sens chimiques

Le titre de ce chapitre, à savoir "les sens chimiques" peut sembler étrange à première vue. Le sens commun voudrait que nous ayons 5 sens : le gout, le toucher, l'odorat, la vision, et l'audition. Certains d'entre vous auront compris que l'**odorat** et le **gout** sont des sens chimiques. Par sens chimique, on veut parler de tout ce qui permet de détecter des substances chimiques présentes dans l'environnement et de réagir en conséquence. C'est exactement ce que font l'odorat et le gout, bien que ces deux sens aient quelques différences. En effet, les récepteurs du gout et de l'odorat ne sont pas les mêmes, sans compter qu'ils ne sont pas localisés à la même place. Leur rôle est aussi différent. L'olfaction sert pour chercher de la nourriture, éviter les poisons ou aliments avariés, choisir un partenaire sexuel, ou reconnaître des parents ou membres d'une famille/meute. Quant au gout, il permet de savoir qu'un aliment est potentiellement empoisonné, périmé ou comestible.

L'odorat et le gout ne sont pas les seuls sens chimiques : il faut y ajouter la chémocéption trigéminal et la perception des phéromones. La **chémocéption trigéminal** est la capacité à ressentir des stimulus irritants sur la langue et le visage, transmise par le nerf trijumeau. On peut voir celle-ci comme une perception de la chaleur et de la douleur spécialisée, très localisée. C'est cette chemoception trigéminal qui explique pourquoi les yeux pleurent quand on épluche des oignons, pourquoi les épices et poivrons piquent, et pourquoi les gaz lacrymogènes sont les meilleurs amis des CRS et pires ennemis des étudiants affiliés à la gauche révolutionnaire. Nous n'aborderons pas en détail ces deux formes de perception, et allons surtout nous concentrer sur l'odorat et le gout.

L'odorat

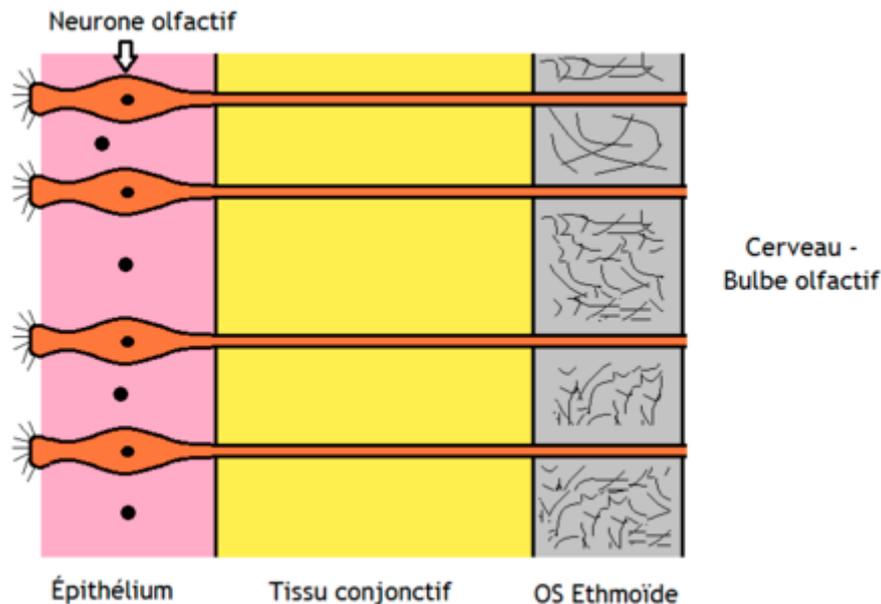
Chez les vertébrés, l'odorat est géré par un ensemble d'aires cérébrales qui comprend trois grandes structures : les récepteurs olfactifs, le bulbe olfactif et le cortex olfactif, localisés dans le cerveau. Chez un grand nombre d'animaux, il faut rajouter de quoi détecter des **phéromones**, des odeurs impliquées dans le comportement sexuel, le marquage du territoire, et d'autres fonctions utiles pour la survie. Ces phéromones sont émises par un individu afin d'influencer le comportement d'un autre individu, généralement en déclenchant un comportement instinctif. Par exemple, l'odeur de l'urine d'un chat lui permet de marquer son territoire, de dire à un autre membre de son espèce de dégager d'ici de plus vite possible parce que son territoire c'est chez lui et qu'il devient très méchant face à des inconnus. D'autres phéromones permettent de déclencher un comportement reproducteur, comme une parade nuptiale chez certains insectes. D'ordinaire, ces phéromones sont transportées par des liquides et non par l'air.

Cavité nasale

Les molécules odorantes traversent les narines lors de l'inspiration et se retrouvent dans une cavité osseuse : la cavité nasale. Il existe deux cavités nasales, une par narine, qui sont séparées par la cloison nasale. Ces cavités servent à réchauffer l'air destiné aux poumons et à le filtrer des impuretés (poussières, virus, bactéries, et ainsi de suite). Une fois cela fait, l'air passe dans la gorge, puis la trachée, et ainsi de suite jusqu'aux poumons. La paroi de la cavité nasale est composée de trois couches :

- une couche osseuse : l'**os ethmoïde** ;

- une couche de **tissu conjonctif** ;
- un **épithélium nasal**, une couche de cellule jointives, collées les unes à côté des autres.



Coupe-section de la paroi nasale

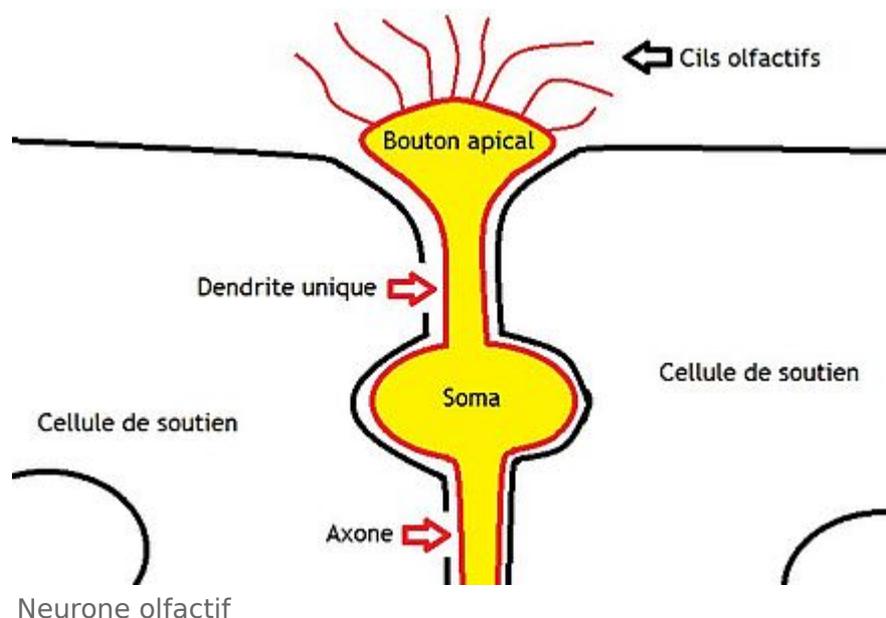
Au sommet de chaque cavité, les parois forment un **épithélium olfactif** capable de capter les molécules odorantes. Le reste des parois est un **épithélium respiratoire** qui ne joue aucun rôle direct dans l'odorat. Chez les mammifères et reptiles, les phéromones sont prises en charge par un épithélium spécial, localisé dans l'**organe voméronasal** (les insectes placent celui-ci sur leurs antennes). Ces épithéliums produisent tous une couche de mucus qui protège les parois des bactéries, poussières et autres impuretés présentes dans l'air. Mucus dont on se rend compte de l'existence lorsqu'on a un gros rhume avec le nez qui coule. L'épithélium olfactif est composé d'une seule couche de cellules qui contient quatre types de cellules différentes :

- les cellules olfactives, des neurones qui émettent des influx nerveux en direction du cerveau quand ils captent une molécule odorante ;
- les cellules glandulaires qui sécrètent du mucus ;
- les cellules de soutien qui maintiennent les autres cellules en place, comme une sorte de squelette cellulaire (et qui sécrètent aussi du mucus) ;
- les cellules basales qui peuvent se transformer en récepteurs ou cellules de soutien sur demande.

Neurones olfactifs

Les neurones olfactifs ont tous la même forme, décrite dans le dessin ci-dessous. Les molécules odorantes sont détectées par des molécules placées à la surface des cils olfactifs : les récepteurs olfactifs. Les neurones de l'organe voméronasal sont différents des neurones olfactifs : leurs cils sont remplacés par des microvillosités. Les molécules odorantes traversent le mucus pour atteindre les récepteurs. Dans le cas le plus simple, les molécules traversent celui-ci par diffusion. Mais ce transport peut aussi être facilité par des protéines présentes dans le mucus : les protéines de liaison à l'odeur (odor binding protein).

Une fois que la molécule odorante est mise au contact d'un récepteur olfactif, elle déclenche une cascade de modifications chimiques dans le neurone, ce qui finit par créer un potentiel d'action (un influx nerveux). Le processus en question est très complexe. Il existe plus d'une centaine de récepteurs différents (on en recense 400 à l'heure actuelle), chaque récepteur étant sensible à



certaines molécules bien précises. Une même molécule odorante peut activer plusieurs types de récepteurs différents, de même qu'un même récepteur peut s'activer en réponse à des molécules très différentes. Certaines molécules doivent être à une concentration suffisante pour se lier à un récepteur : si la concentration est trop forte ou trop faible, le neurone ne réagit pas à leur présence.

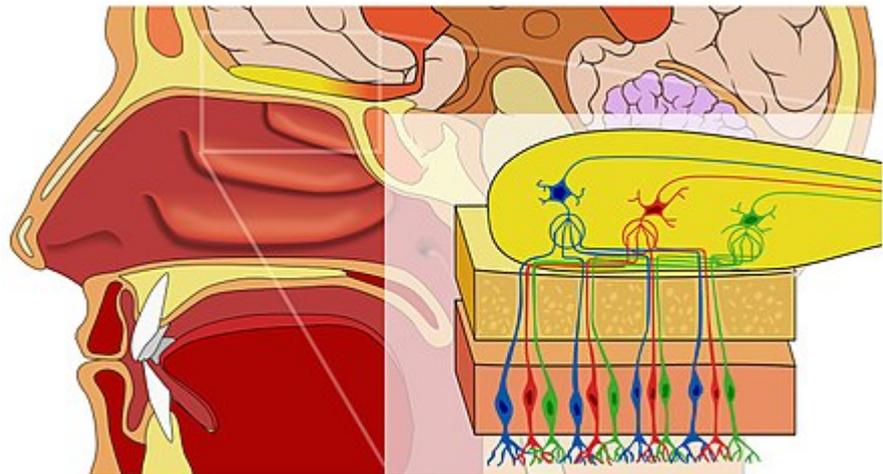
Il existe un grand nombre de gènes qui codent pour ces protéines réceptrices olfactives. Par exemple, pas moins de 3 à 5% des gènes des mammifères sont des gènes olfactifs (environ 3% des gènes chez l'humain). La plupart sont bel et bien traduits en protéines dans certains neurones, mais d'autres sont des vestiges de l'évolution et ne semblent pas pouvoir être traduits en protéines.

Un neurone olfactif n'est sensible qu'à certaines molécules odorantes : certains neurones n'émettent de potentiels d'action que lorsqu'ils sont en présence d'une odeur bien précise, alors que d'autres répondent à quelques odeurs. Tous les récepteurs à la surface d'un neurone sont de même type et répondent donc aux mêmes molécules. En clair, un seul gène olfactif s'exprime dans le neurone, les autres étant inactivés par des mécanismes génétiques relativement complexes.

Certains troubles olfactifs proviennent de défauts des récepteurs olfactifs, souvent d'origine génétique. On peut par exemple citer l'anosmie, l'incapacité à percevoir certaines odeurs : le sujet ne perd pas tout son odorat, mais ne peut pas percevoir l'odeur du café, l'odeur de viande avariée, etc. L'anosmie est souvent causée par une inactivation ou une absence du récepteur sensoriel lié à cette odeur : les personnes atteintes naissent sans pouvoir percevoir une odeur bien précise. Mais il arrive que certaines anosmies soient acquises à la suite d'un accident vasculaire cérébral, d'un traumatisme crânien, ou tout autre accident qui endommage le cerveau : on en retrouve dans certaines affections neurodégénératives comme Alzheimer, Parkinson, etc. Le vieillissement non-pathologique est aussi un facteur aggravant ; plus l'âge avance, plus des symptômes d'hyposmie et d'anosmie sont fréquents, même sans atteinte cérébrale.

Bulbe olfactif

Les axones des neurones olfactifs se regroupent en plusieurs nerfs qui traversent l'os ethmoïde, avant d'arriver directement dans le cerveau. La zone du cerveau située immédiatement au-dessus de l'os ethmoïde est appelée le **bulbe olfactif**. Il existe deux bulbes olfactifs : un par hémisphère cérébral. Fait intéressant, chaque nerf olfactif va se connecter sur le bulbe olfactif du même hémisphère. Sur les espèces dont les membres communiquent entre eux avec des phéromones, le bulbe est divisé en deux parties : un **bulbe olfactif primaire** pour les odeurs et un **bulbe olfactif accessoire** dédié aux phéromones.

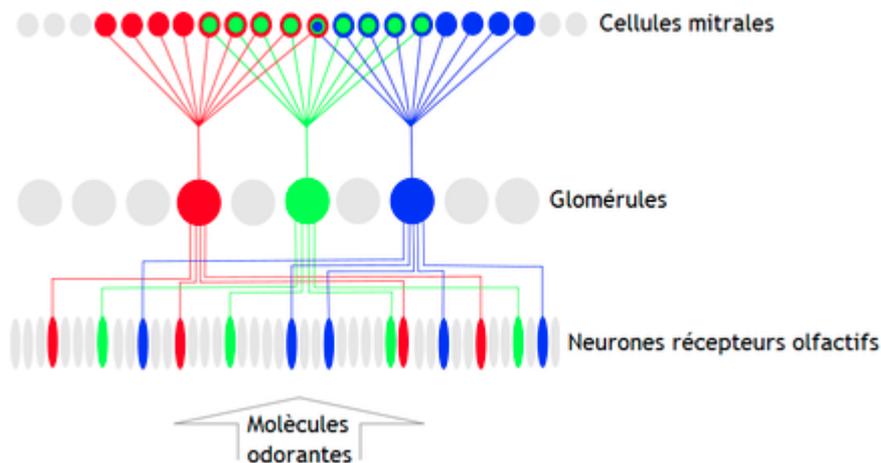


Olfactory System Large Unlabeled

Bulbe olfactif primaire

Pour simplifier, on peut dire que le bulbe olfactif primaire est composé de deux couches principales, composées de neurones aux propriétés différentes. La première couche est composée de **glomérules**, des boules de neurones fortement interconnectés. Sur les vertébrés, chaque glomérule s'active en réponse à une odeur bien précise dans un certain intervalle de concentration. Pour expliquer cela, on suppose que tous les neurones olfactifs qui expriment les mêmes récepteurs sur leur surface se connectent tous à un même glomérule. Ainsi, le sujet sait quelle est l'odeur perçue par ses narines en regardant quels sont les glomérules activés : il sait qu'à telle configuration d'activation des glomérules correspond telle odeur.

Reste à faire cette intégration de l'activation des différents glomérules, réalisée par la seconde couche. Celle-ci est composée de neurones appelés **cellules mitrales**. Chaque cellule mitrale émet une dendrite dans un glomérule et émet un axone en direction d'autres aires du cerveau que le bulbe olfactif. Un glomérule peut recevoir des dendrites de plusieurs cellules mitrales, mais chaque cellule mitrale n'est connectée qu'à un seul glomérule. Leur fonction est loin d'être claire à l'heure où j'écris ces lignes, mais on suppose qu'elles permettent d'intégrer les informations de plusieurs glomérules pour détecter des odeurs complexes, dont les molécules associées activent plusieurs glomérules.



Fonctionnement simplifié du bulbe olfactif

À cela, il faut rajouter d'autres cellules, comme les cellules panachées, périglomérulaires et granulaires. La fonction de ces cellules est loin d'être claire. On suppose que les cellules périglomérulaires améliorent la discrimination d'odeurs concurrentes. Dans le détail, il s'agirait d'interneurones inhibiteurs. Ainsi, quand une odeur est perçue par un glomérule, ces cellules désactiveraient les autres glomérules, histoire de diminuer la perception d'odeurs concurrentes. Un mécanisme identique serait à l'œuvre dans les cellules granulaires.

Bulbe olfactif accessoire

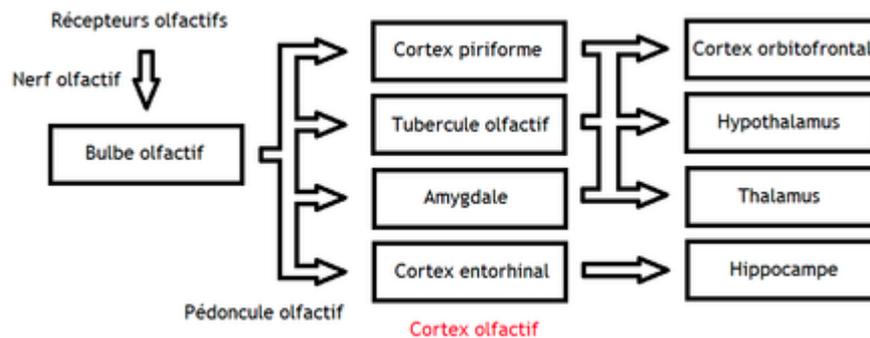
Le bulbe olfactif accessoire est totalement dédié à la perception des phéromones. Il reçoit des axones provenant de l'**organe voméronasal**. Celui-ci fait synapse avec des aires cérébrales distinctes du bulbe primaire. Il communique surtout avec l'hypothalamus et l'amygdale, deux structures chargées respectivement des automatismes végétatifs et des émotions. Ce bulbe accessoire est aussi composé de glomérules et de cellules mitrales, avec toutefois quelques différences. Pour commencer, un glomérule reçoit des axones en provenance de neurones voméronasaux qui expriment des récepteurs très différents : il n'y a pas la spécialisation entre récepteur olfactif et glomérule observée dans le bulbe olfactif primaire. La connectivité est aussi très différente entre glomérules et cellules mitrales. De plus, le bulbe accessoire est composé de deux portions : un bulbe olfactif antérieur et un bulbe postérieur. Le premier fait synapse avec des neurones qui expriment une classe spécifique de récepteurs : les récepteurs VR1. Le second fait synapse avec des neurones qui expriment une autre classe spécifique de récepteurs : les récepteurs VR2.

Sur les autres espèces, le bulbe olfactif accessoire n'existe pas ou est fortement réduit. Qu'il s'agisse de l'organe voméronasal ou du bulbe accessoire, les deux structures sont quasi-absentes chez l'homme ou ne sont pas connectées entre elles. Il y a de très fortes chances pour que ces phéromones n'aient pas d'influence sur le comportement sexuel humain (pareil chez les primates), contrairement à ce qu'ont prétendu certains écrits ou certaines études.

Cortex olfactif

Les axones des cellules mitrales du bulbe primaire se regroupent pour former un nerf : le pédoncule olfactif. Celui-ci distribue les axones des cellules mitrales dans le cortex olfactif, localisé dans le lobe

temporal. Celui-ci contient plusieurs aires cérébrales distinctes, parfois très éloignées les unes des autres. Ces zones sont elles-mêmes connectées au reste du cerveau, notamment au thalamus, à certaines portions du cortex, etc. Mais la fonction de chaque portion du cortex olfactif est tout sauf claire à l'heure actuelle. Le bulbe olfactif secondaire, s'il existe, est directement connecté sur l'amygdale et l'hypothalamus.



Aires cérébrales liées à l'olfaction

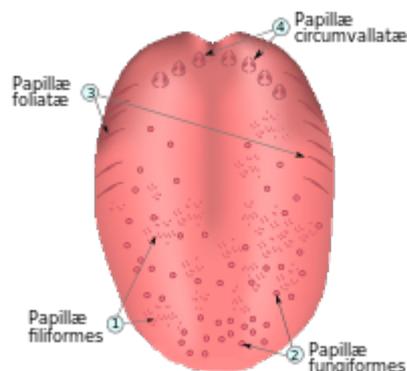
Le cortex piriforme est composé de trois couches, la première étant pauvre en neurones et les deux autres riches en neurones dits pyramidaux. Ce cortex serait le lieu de la perception consciente des odeurs et aurait un rôle à jouer dans la mémorisation des odeurs. Par exemple, un rat à qui on sectionne les connexions entre cortex piriforme et bulbe olfactif peut toujours percevoir les odeurs (pas d'anosmie), mais a des difficultés à en mémoriser de nouvelles.

Le goût

Le goût est un sens pris en charge par plusieurs portions du système nerveux.

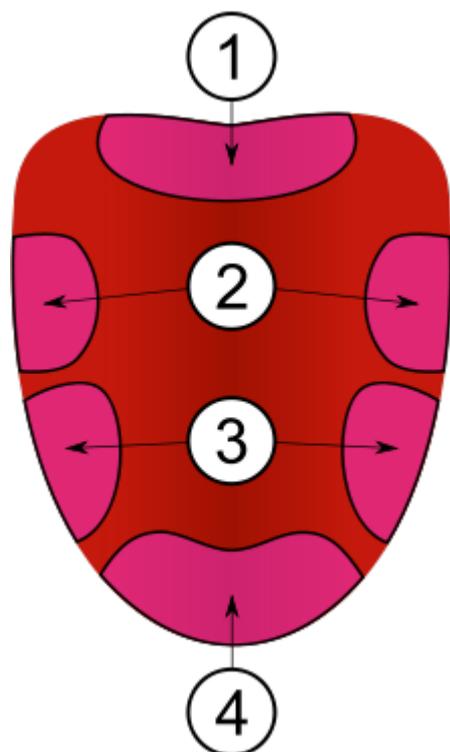
Papilles gustatives

Peu de choses sont connues sur le fonctionnement des deux cortex olfactifs, ainsi que sur le traitement effectué par le noyau solitaire. Par contre, les connaissances sur les neurones sensoriels du goût et leurs récepteurs sont assez fournies. On sait que ces récepteurs sont localisés dans la langue, dans des formations nommés **papilles gustatives**. Grosso-modo, il en existe quatre types différents, localisés à des endroits bien précis sur la langue. Selon leur position, les papilles ont une forme et une organisation quelque peu différente. On distingue ainsi les papilles fongiformes, filiformes, foliées et circumviliées.



Position des papilles gustatives (papillae) sur la langue.

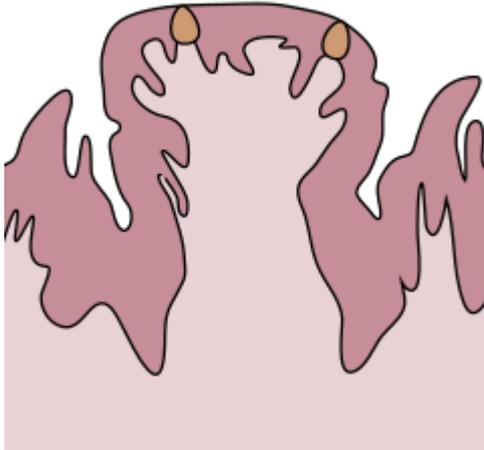
On vous a certainement appris que ces papilles pouvaient capter certains saveurs bien précises : salé, sucré, amer, acide, et umami (la dernière est moins connue que les autres). En réalité, si certaines portions de la langue sont plus sensibles à certains saveurs que d'autres, chaque saveur est bien perçue par toutes les papilles gustatives de la langue. De plus, certaines saveurs ne rentrent pas dans ces catégories : les substances grasses, l'amidon, les saveurs piquantes, le menthol, etc. Néanmoins, les récepteurs pour certaines saveurs sont nettement plus nombreux sur certaines portions de la langue. Ainsi, certaines zones de la langue sont plus sensibles que les autres au sucré, d'autres au salé, etc. Mais comme dit plus haut, cette sensibilité supérieure ne signifie pas exclusivité de sensation.



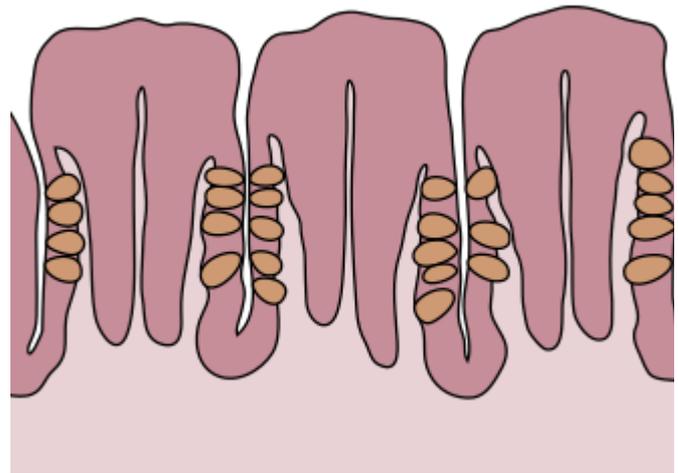
1 - Amer, 2 - Acide, 3 - Salé, 4 - Sucré.

Ces papilles sont des replis de la surface de la langue, qui servent de tranchée dans laquelle les molécules s'accablent lors de la dégustation (l'existence de ces replis permet de protéger les cellules gustatives des

papilles du passage des aliments, qui raclent la surface de la langue). A l'exception des papilles fongiformes, les cellules réceptrices des molécules gustatives ne sont pas localisées au sommet des papilles, mais sur les rebords des replis, bien caché dans les tranchées qui séparent les papilles.



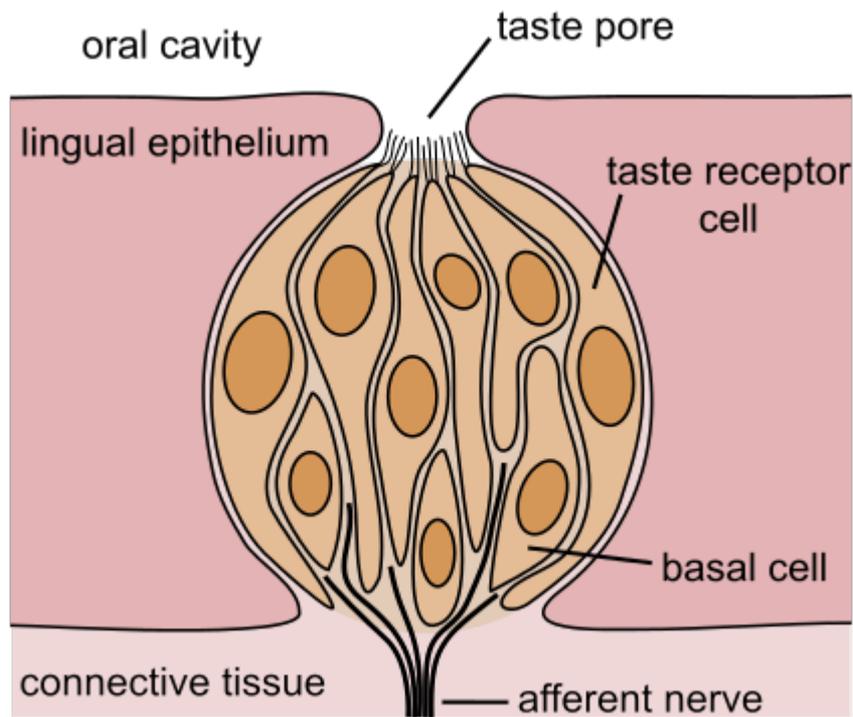
Papille fongiforme.



Papille foliées.

Bourgeons du gout

Ces neurones sont regroupées en amas coincés entre des cellules de soutien : ces amas sont appelés des **bourgeons du gout**. Ces neurones gustatifs émettent des cils, de petits poils qui captent les molécules odorantes. Derrière les neurones gustatifs, on trouve quelques cellules basales, comme pour l'odorat, qui ont des fonctions assez variées : elles se divisent régulièrement et se transforment en cellules gustatives, afin de remplacer les neurones gustatifs qui meurent toutes les deux semaines.

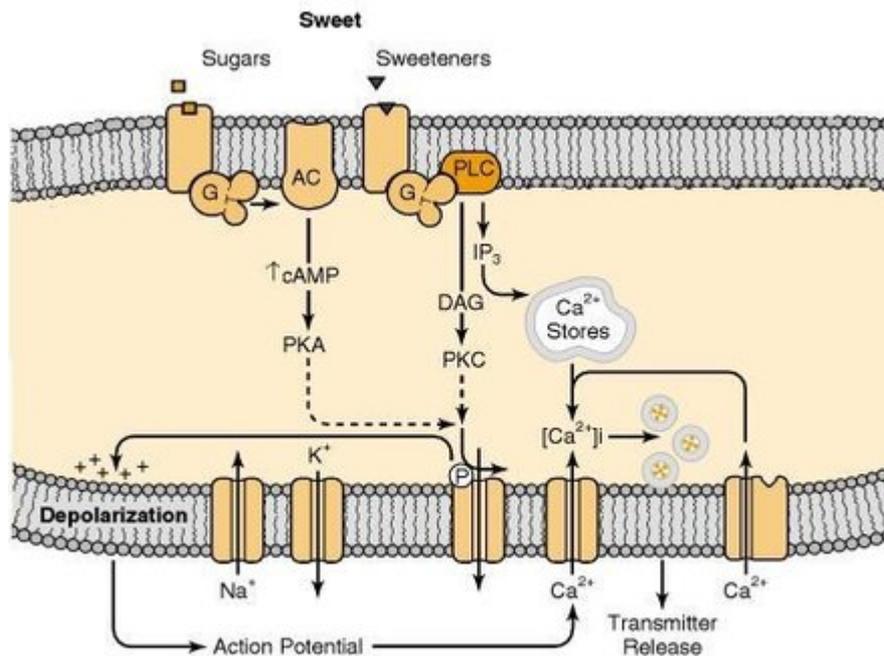


Bourgeon du gout.

Récepteurs de surface

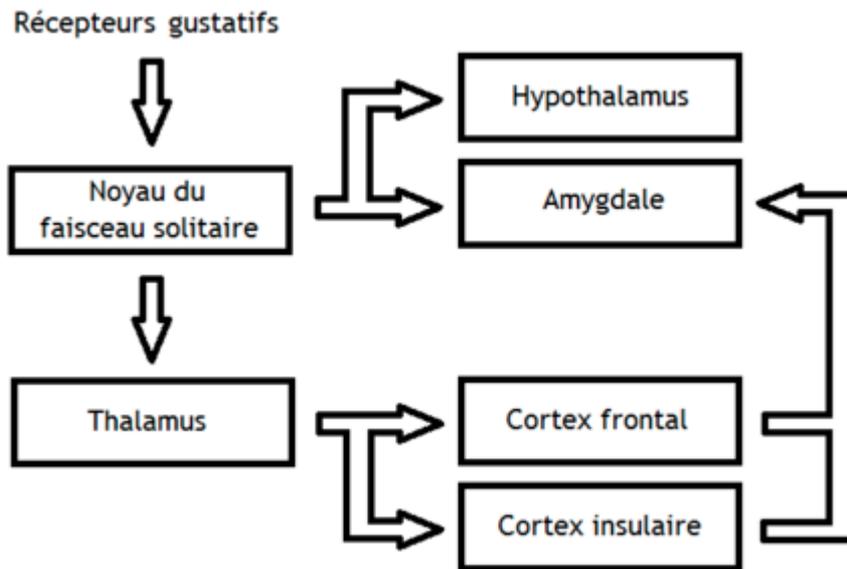
Le gout des aliments est capté par des récepteurs sensoriels situés sur les neurones des bourgeons du gout : les récepteurs gustatifs. Chaque récepteur du gout contient, à sa surface, diverses molécules réceptrices. Il s'agit pour la plupart de récepteurs couplés à des protéines G. Du moins, c'est le cas pour les récepteurs du sucre, des acides aminés, des protéines, et autres grosses molécules. Mais il existe aussi quelques récepteurs ionotropes pour les sels et d'autres molécules de petite taille. Ces molécules réceptrices sont en petit nombre chez l'être humain : une petite cinquantaine, contre plusieurs milliers pour l'odorat.

Il existe des récepteurs spécialisés pour toute sensation. Les récepteurs les plus connus sont ceux du sucré, du salé, de l'amer et de l'acide. La sensation acide n'est pas captée par des récepteurs couplés à une protéine G, mais par une action directe sur des canaux ioniques. Il en est de même pour la sensation salée, le sel qui agit directement sur des récepteur au canaux sodium. Le récepteur du sucré est le récepteur nommé TR1, qui capte aussi bien le sucre que les acides animés. Le récepteur TR2, très similaire, réagit au gout amer. Tous deux sont des récepteurs couplés à des protéines G. Leur fonctionnement est presque identique, à savoir que l'activation de second messagers ouvre des canaux ioniques au calcium, sodium et potassium.



Anatomie de la perception gustative

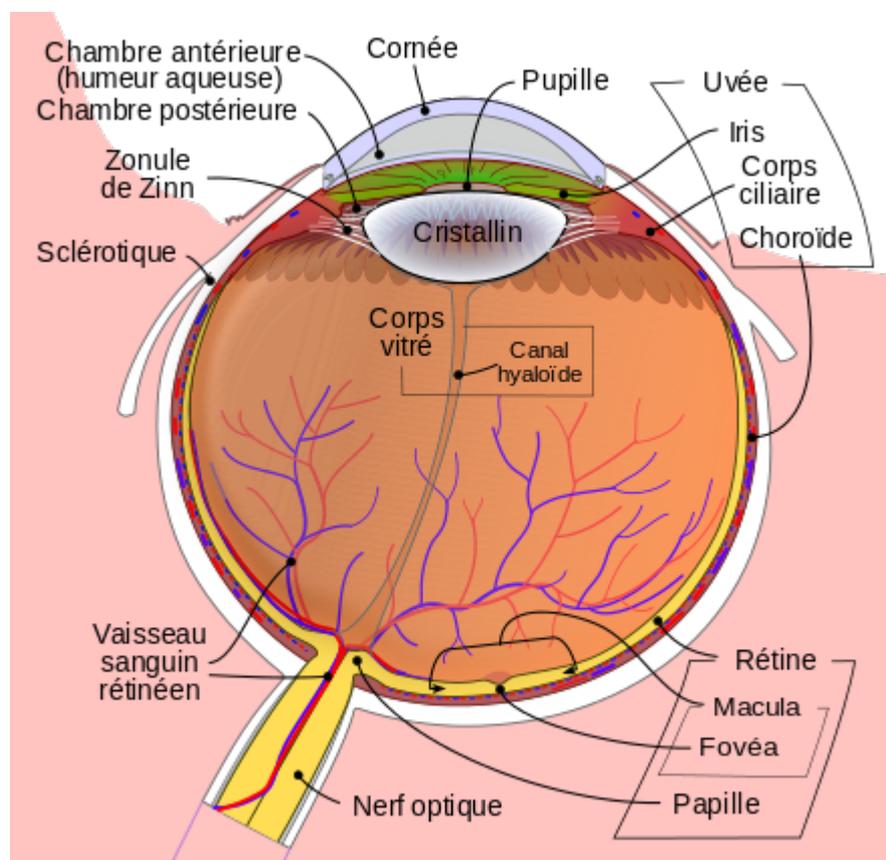
Les neurones des bourgeons du goût communiquent avec un noyau situé dans le myélocéphale, le noyau du faisceau solitaire, qui lui-même communique avec deux cortex gustatifs différents dans le néocortex. C'est essentiellement le noyau solitaire qui analyse les goûts perçus, ses efférences transmettant l'information gustative aux autres aires cérébrales. Ainsi, la sensation gustative entraîne des réactions diverses. L'amygdale peut ainsi associer la sensation perçue à une sensation déjà rencontrée, indiquant si cette sensation est signe de danger ou non. Les informations sont transmises à l'amygdale par deux voies : une voie directe et une voie qui fait relai par le thalamus, et les cortex frontaux et insulaire. Ceux-ci peuvent analyser le goût perçu pour donner naissance à la conscience de la sensation gustative. C'est notamment le cortex insulaire qui contient le cortex gustatif proprement dit. L'hypothalamus reçoit les sensations gustatives pour déclencher certains réflexes.



Neuroanatomie de la perception gustative.

La vision

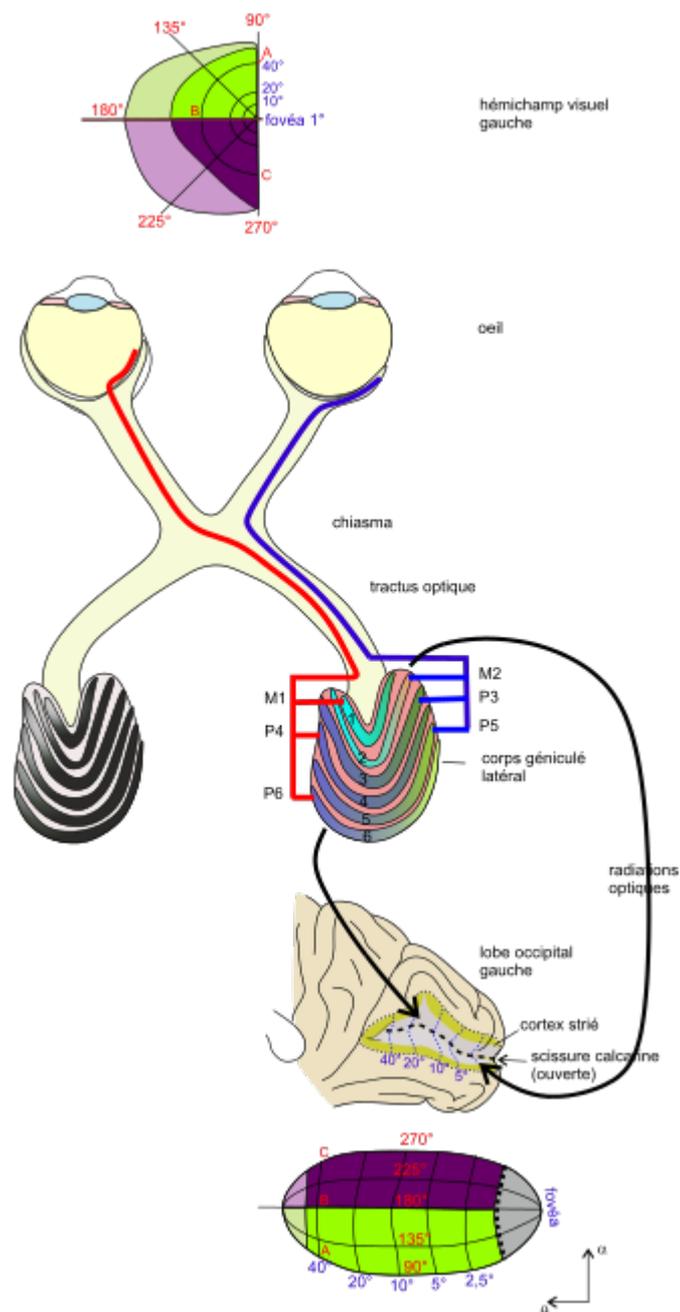
La vision commence dans l'**œil**, qui transmet ses informations au cerveau via le nerf optique. Une bonne partie de l'œil n'appartient pas au système nerveux mais il est bon de faire un petit rappel sur son anatomie, histoire de se remettre dans le contexte. L'œil est entouré par un tissu de couleur blanche, la sclérotique, qui compose le blanc des yeux. Entourée par cette sclérotique, on trouve une sphère remplie d'une substance, l'humeur vitrée. La lumière entre dans l'œil à travers la cornée et traverse un liquide, l'humeur aqueuse. Elle arrive alors sur le cristallin, où la lumière est concentrée sur le fond de l'œil : le cristallin sert à faire converger les rayons lumineux qui proviennent d'un même endroit en un même point du fond de l'œil. En somme, ce cristallin est l'équivalent de la lentille focale d'un appareil photographique, mais pour l'œil. Il peut se déformer sous l'action des muscles ciliaires : cela permet d'adapter la convergence des rayons lumineux en fonction de la distance de l'objet regardé. Au-dessus du cristallin, on trouve une pupille, un tissu qui peut se contracter ou se dilater pour contrôler la quantité de lumière qui entre dans l'œil. Cette dilatation ou contraction est effectuée par des muscles dédiés. La lumière est alors captée et transformée en potentiels d'action au niveau de la rétine, au fond de l'œil.



Œil humain.

Le système visuel est assez complexe, aussi allons-nous commencer par une vue d'ensemble. Dans les grandes lignes, les informations visuelles sont captées par la rétine, avant d'être transmises par le nerf optique. Les deux nerfs optiques se croisent au niveau du chiasma optique, avant de poursuivre leur chemin. Les nerfs optiques font synapse sur le thalamus, au niveau des corps genouillés latéraux. Puis, le thalamus relaie les informations visuelles au niveau du cortex occipital, dédié à la vision. De là, les informations visuelles sont traitées et abstraites. Les aires suivantes, à savoir le cortex temporal et pariétal,

s'occupent d'identifier les objets perçus ou leur mouvement. Pour résumer, les informations sont captées par la rétine, envoyées au thalamus, puis au cortex occipital.



Aperçu général du système visuel.

La rétine et les photorécepteurs

La **rétine** est une couche de neurones qui tapisse le fond de l'œil. Elle est alimentée en nutriments et protégée par une couche choroïde. Celle-ci est en continuité avec le nerf optique, ce dernier étant composé des axones des neurones de la rétine. Il faut cependant noter que les neurones de la rétine ne sont pas considérés comme appartenant au système nerveux périphérique. Les raisons sont multiples. La première est que lors du développement du système nerveux, la rétine se forme par protrusion du système nerveux

central (plus précisément, il s'agit d'une excroissance du diencéphale). De plus, les cellules gliales de la rétine sont identiques à celles qu'on trouve dans le système nerveux central, et non celles présentes dans le système nerveux périphérique (relisez le chapitre sur les cellules gliales et les neurones si vous avez oublié les différences).

La rétine est composée de plusieurs couches de neurones, ce qui en fait un organe relativement complexe. Elle effectue de nombreux traitements sur la lumière qui lui parvient, comme ceux liés au contraste. Dans les grandes lignes, on trouve plusieurs types de neurones dans la rétine :

- une couche de photorécepteurs qui captent la lumière et émettent des potentiels d'action en fonction de la luminosité ou de la couleur perçue ;
- une couche de neurones bipolaires ;
- une couche de neurones ganglionnaires ;
- on trouve aussi des neurones annexes dans chaque couche : des cellules amacrines et horizontales.

Couche des photorécepteurs

Les **photorécepteurs**, aussi appelés cellules photoréceptrices, sont des récepteurs sensoriels capables de capter la lumière dans un certain intervalle de luminosité ou de couleur et la transforment en potentiels d'action. Pour cela, ces cellules contiennent des pigments, des molécules qui réagissent à la lumière, qui portent eux aussi le nom de photorécepteurs par abus de langage. Lorsque ces photorécepteurs reçoivent de la lumière, elles déclenchent une cascade de réactions chimiques qui modifient le potentiel à la surface du neurone, pouvant déclencher un potentiel d'action. Toutes les cellules photoréceptrices sont composés de deux segments :

- un segment interne avec le corps cellulaire et les mitochondries ;
- un segment externe avec les photorécepteurs.

Les deux types de photorécepteurs : cônes et bâtonnets

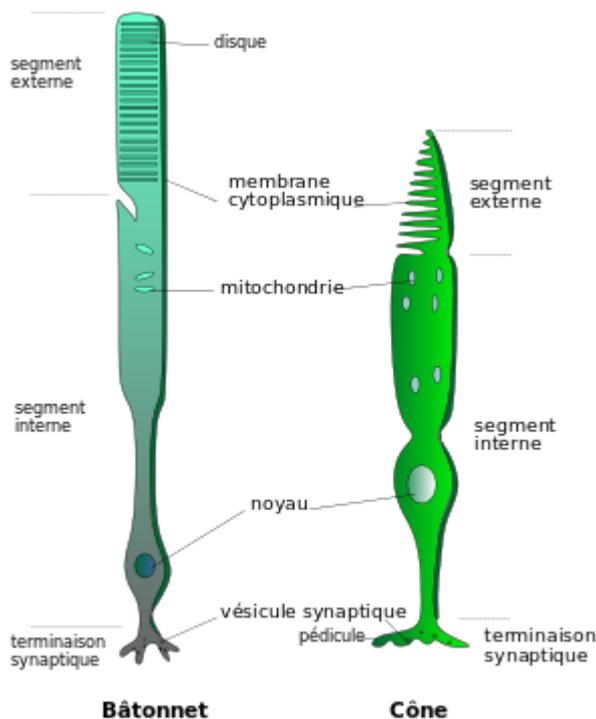
Mais malgré leurs ressemblances, les photorécepteurs peuvent être classés en deux catégories :

- les **cônes** perçoivent la lumière intense, permettant de voir les couleurs ;
- les **bâtonnets** perçoivent les faibles luminosités et permettent la vision de nuit.

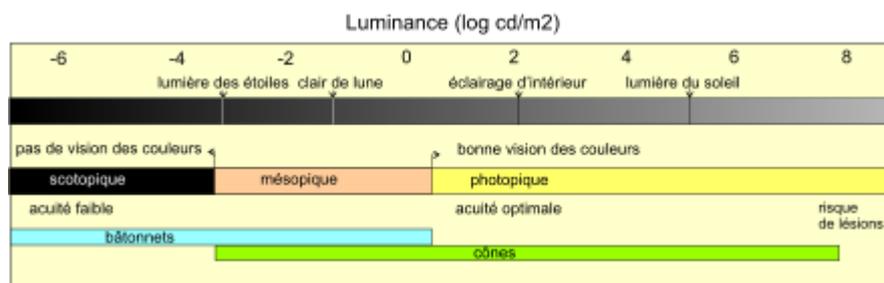
Les bâtonnets ne captent pas les couleurs, les pigments visuels qu'ils contiennent étant sensibles à l'ensemble du spectre de la lumière visible. Ce n'est pas le cas des cônes : leur segment externe contient des disques chargés d'un pigment visuel spécialisé dans la perception des couleurs : l'**iodopsine** (un pigment). Elle existe en trois versions, qui réagissent à des couleurs différentes : une pour le vert, une autre pour le rouge et une autre pour le bleu. Ainsi, chaque couleur perçue est un mélange de ces trois couleurs dans des proportions différentes. Si jamais certains types de cônes ne sont pas présents (les cônes verts, par exemple), le sujet est daltonien : il ne peut pas percevoir une des trois couleurs primaires. Il faut bien signaler que s'il existe des sujets daltoniens qui ne voient pas le rouge, il existe aussi des sujets qui ne voient pas le vert ou le bleu sans difficultés avec les autres couleurs primaires. Généralement, l'origine de ce trouble est génétique. En comparaison, les bâtonnets ne captent pas les couleurs.

Cônes et bâtonnets en sont pas sensibles au même intervalle de luminosité : les cônes captent bien les

luminosités importantes mais ce n'est pas le cas des bâtonnets. Quand la lumière est peu intense, seuls les bâtonnets sont actifs : on parle de vision scotopique. C'est cette vision qui permet de voir dans une nuit profonde. Et d'ailleurs, vu que les bâtonnets ne captent pas les différences de couleurs, la vision nocturne est essentiellement en gris, noir et blanc : après tout, le proverbe dit que la nuit, tous les chats sont gris. Vient ensuite un intervalle de lumière où cônes et bâtonnets sont actifs : c'est la vision mésoscopique, qui permet de voir lors d'un clair de lune ou d'un crépuscule. Vient ensuite la luminosité intense, typique d'une journée normale : seuls les cônes sont actifs, donnant une vision photopique.



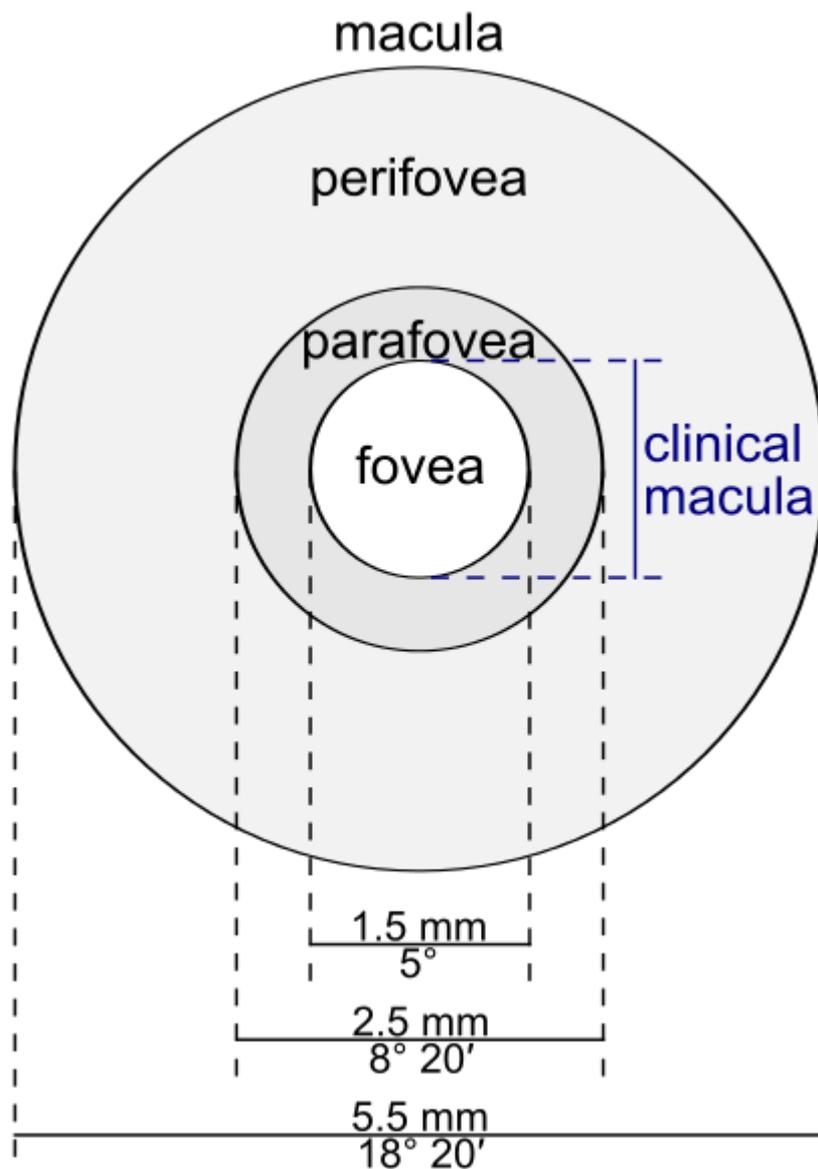
Comparaison entre cônes et bâtonnets.



Gamme luminance

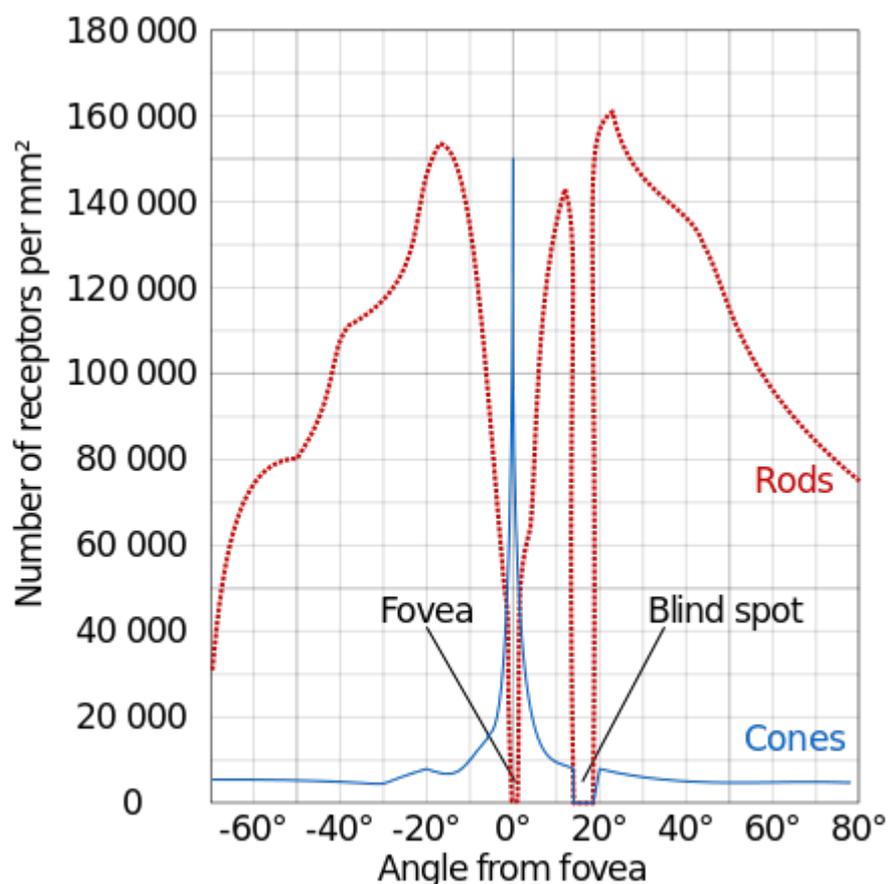
Fovéa et tache aveugle

Les cônes et bâtonnets ne sont pas répartis uniformément sur la rétine. En effet, les cônes sont surtout rassemblés à un endroit bien précis de la rétine : la **macula lutea**. Au centre de celle-ci, la concentration en cônes augmente progressivement au fur et à mesure qu'on se rapproche du centre, où il existe une zone dépourvue de bâtonnets, la **fovéa**. Celle-ci permet donc la vision centrale, c'est là que l'on amène les images des objets proches de la direction du regard (du point de fixation).



Macula lutea

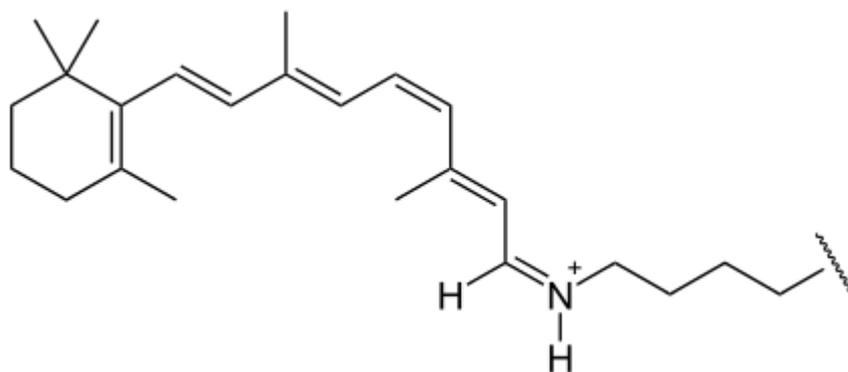
En comparaison, les bâtonnets sont dispersés sur toute la rétine. Ils s'occupent donc de la vision périphérique. Il y a juste une zone de la rétine qui est sans photorécepteurs et ne peut pas percevoir de lumière. C'est l'endroit de la rétine qui surmonte le nerf optique. On l'appelle la **tache aveugle**.



Répartition des photorécepteurs sur la rétine.

Pigments visuels : la rhodopsine

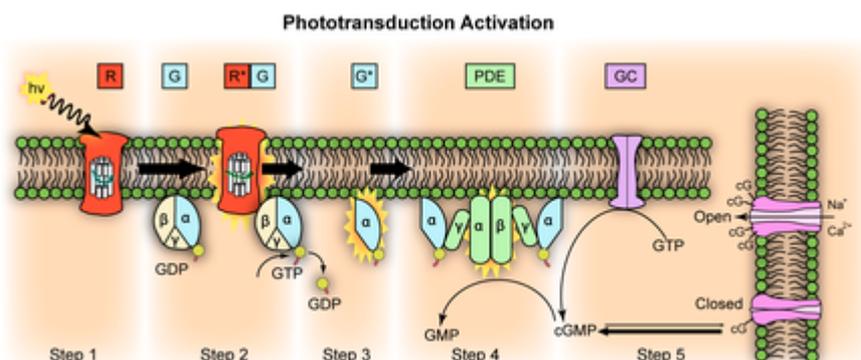
Les pigments visuels sont souvent des molécules de la classe des opsines, la plus connue étant sans conteste la **rhodopsine**, présente aussi bien dans les bâtonnets que dans les cônes. La rhodopsine est dégradée au fur et à mesure de son utilisation et doit être régénérée régulièrement. Pour cela, la rhodopsine peut être synthétisée à partir de vitamine A. D'ailleurs, la rhodopsine est composée d'une molécule de vitamine A à laquelle on aurait soudé une molécule d'opsine (une protéine). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle un manque de vitamine A se traduit par des troubles de la vision de nuit : ce manque empêche la formation de rhodopsine dans les bâtonnets, sensibles aux faibles luminosités.



Molécule de rhodopsine

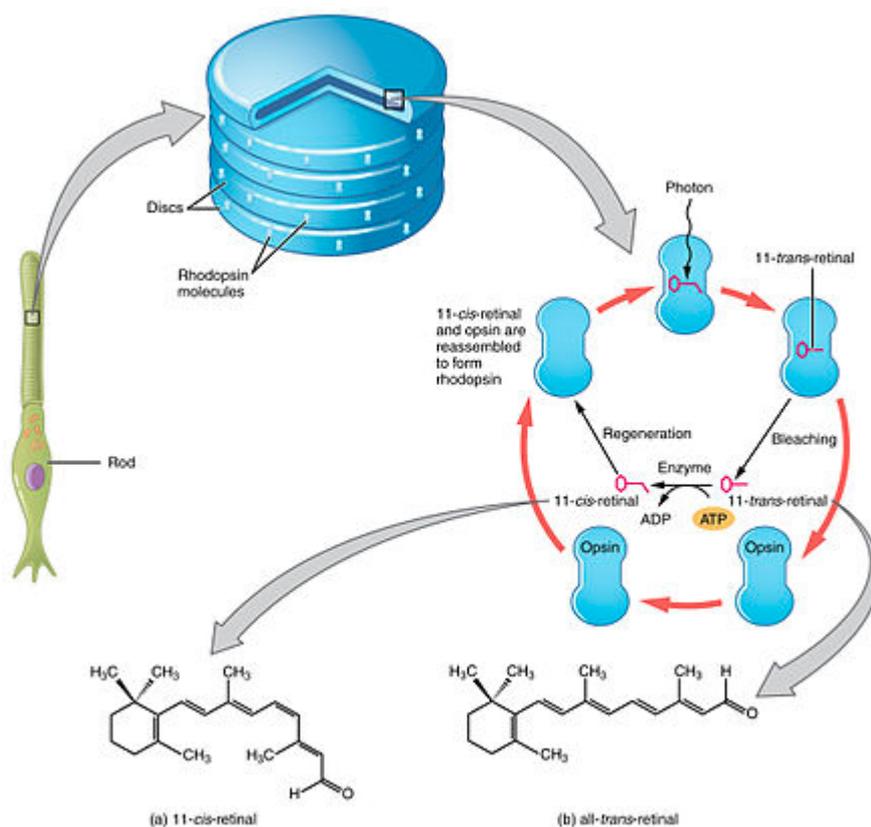
La rhodopsine est une molécule de la classe des récepteurs couplés aux protéines G. Lorsque la rhodopsine

est activée, elle déclenche une cascade de réactions chimiques, via des seconds messagers, qui enclenchent l'ouverture de canaux ioniques qui perméables au sodium et au calcium.



Phototransduction par la rhodopsine

La vitamine A présente dans a molécule d'opsine peut exister sous deux formes, nommées trans et cis. Lorsque la rhodopsine absorbe un photon, la vitamine A va changer de forme, passant de la forme cis à la forme trans. Ce déclenche la cascade de réactions chimiques transmise par les seconds messagers. La molécule, devenue instable, va alors se scinder en deux parties : une molécule d'opsine, et une molécule similaire à la vitamine A de forme trans. Diverses réactions chimiques vont permettre de reformer de la rhodopsine à partir de ces deux molécules. Pour cela, une cascade de réaction chimiques vont retransformer la vitamine A trans en forme cis. Cette forme pourra se lier à la molécule d'opsine pour reformer de la rhodopsine.

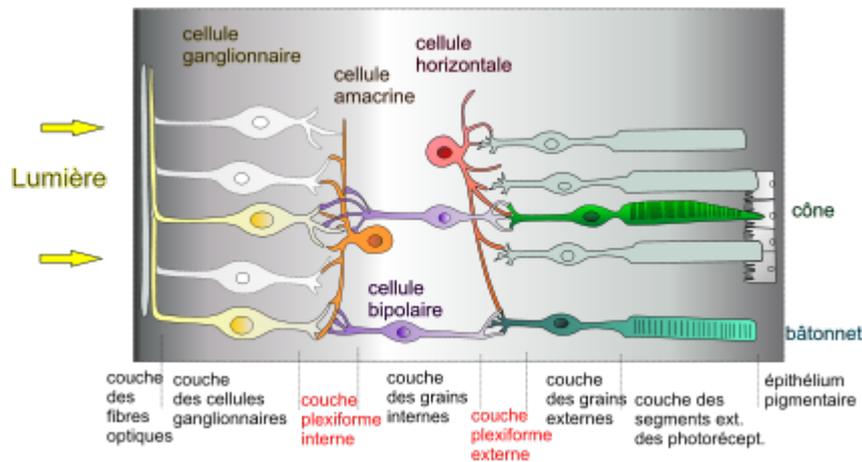


1415 Retinal Isomers

Les autres couches de la rétine

En dessous de la couche de photorécepteurs, on trouve deux couches, respectivement formées de cellules bipolaires et de cellules ganglionnaires. Pour rappel, un neurone bipolaire est un neurone avec une seule dendrite et un seul axone. Dans les rétine, ils servent de relais entre les photorécepteurs et une couche de cellules ganglionnaires. Ces dernières reçoivent des informations en provenance d'un ou de plusieurs neurones bipolaires. Sur les synapses entre les trois couches de neurones, on trouve des cellules amacrines et horizontales à la fonction encore assez obscure. Ainsi, on trouve plusieurs couches dans la rétine :

- celle des des photorécepteurs (elle-même coupée en deux, avec la présence de segments externes et internes) ;
- celle des synapses entre photorécepteurs et cellules bipolaires, qui contient des cellules horizontales ;
- celle des cellules bipolaires ;
- celle des synapses entre cellules ganglionnaires et cellules bipolaires, qui contient des cellules amacrines ;
- celle des cellules ganglionnaires ;
- celle des axones des cellules ganglionnaires, qui convergent vers le nerf optique.



Rétine.

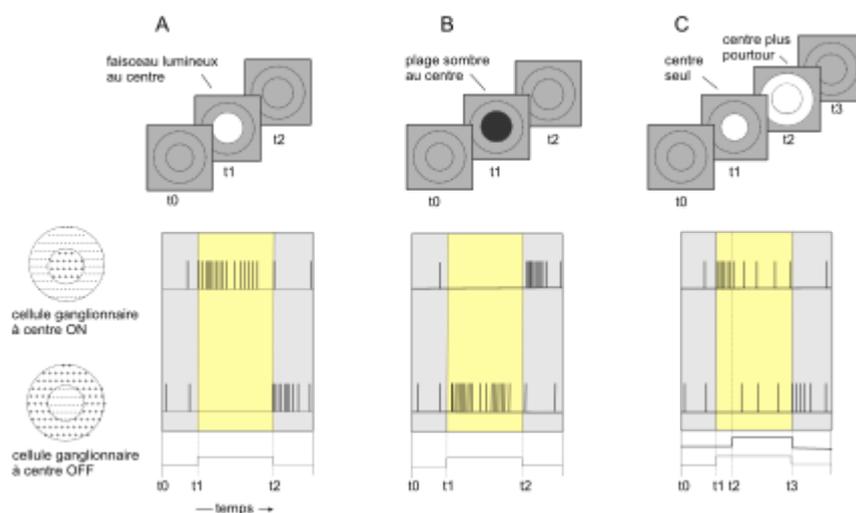
Il faut noter que les bâtonnets et les cônes ne sont pas reliés de la même manière aux neurones bipolaires. Un cône n'est relié qu'à un seul neurone bipolaire. En comparaison on trouve toujours plusieurs bâtonnets connectés à un neurone bipolaire. La conséquence est que la vision par les cônes est plus précise, plus fine, que la vision par les bâtonnets. Cela explique pourquoi la vision périphérique est moins précise que la vision centrale.

Fonction : l'amplification du contraste

Amplifier le contraste, à savoir la différence de luminosité entre deux points rapprochés, est une fonction importante de la rétine : elle peut faire croire au cerveau que le contraste est plus ou moins important que ce qui est réellement perçu. Pour cela, elle utilise les cellules ganglionnaires pour traiter l'image qui lui parvient. Diverses expériences ont montré que les cellules ganglionnaires captent de la lumière sur une portion relativement limitée de la rétine : cette portion de rétine est appelé le champ récepteur de la cellule ganglionnaire. Ces champs récepteurs sont relativement importants, ce qui fait que les centres récepteurs

se recouvrent : il n'y a pas de portion de la rétine qui ne fasse pas partie de plusieurs champs récepteurs. Les cellules ganglionnaires réagissent uniquement aux différences de contraste entre le centre et la périphérie du champ récepteur : si le centre est plus éclairé que la périphérie ou au contraire moins éclairé, elles émettent des potentiels d'action. Si jamais le champ récepteur est totalement éclairé ou placé dans l'ombre, ces cellules n'émettent pas de potentiels d'action.

On peut faire la différence entre cellules ganglionnaires à centre ON et à centre OFF. Les premières émettent des potentiels d'action très fréquemment uniquement quand le centre du champ récepteur est éclairé, mais que sa périphérie ne l'est pas. Les cellules à centre OFF font l'inverse : il faut que le centre soit nettement moins éclairé que la périphérie pour qu'elles émettent des potentiels d'action. Les deux types de cellules sont en nombre presque égal, ce qui fait que chaque portion de la rétine contient les deux types de récepteurs.



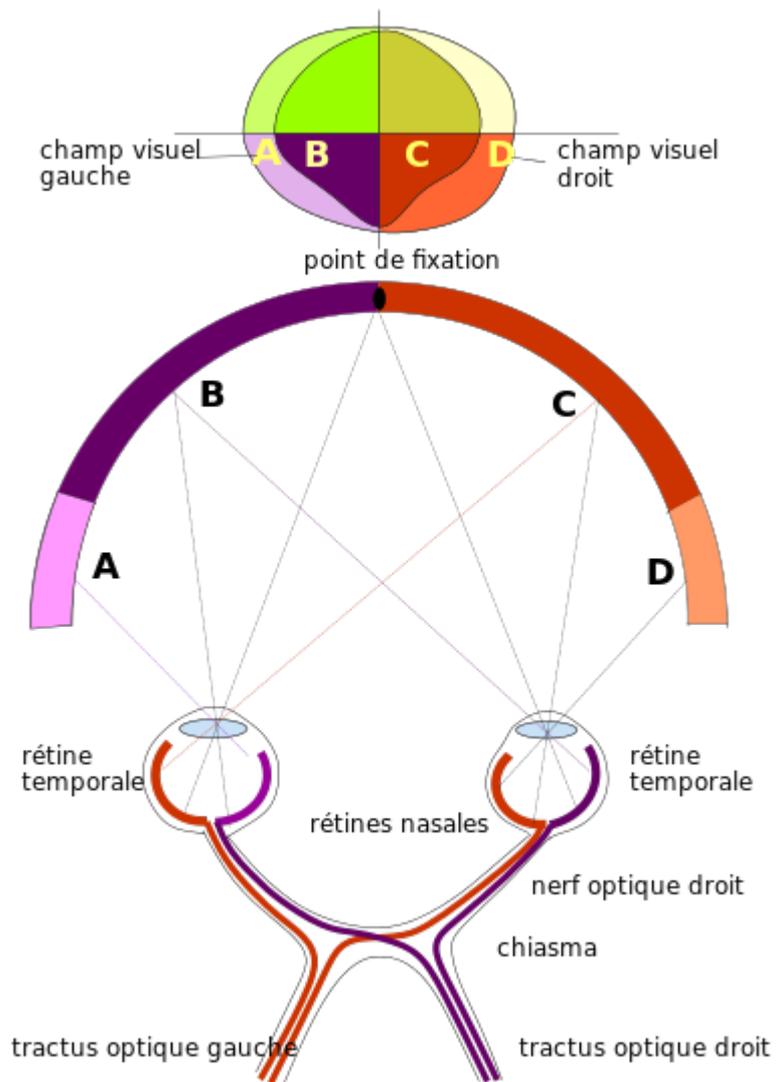
C ganglion ON OFF

Nerf et chiasma optique

Les axones des cellules ganglionnaires de la rétine se rassemblent pour former le **nerf optique**. Les nerfs optiques des deux yeux se connectent au niveau de ce qu'on appelle le **chiasma optique**. Dans le chiasma, les axones se redistribuent entre nerf optique droit et gauche. Pour comprendre comment s'effectue cette redistribution, il faut faire une digression sur le champ visuel. Notre vision nous permet de voir dans un angle de plus de 180° autour de nous. On peut théoriquement diviser notre champ visuel en deux parties, à partir du milieu (du point de fixation, sur lequel on porte notre regard) : ces deux portions sont appelés des hémichamps visuels. Il faut prendre garde à ne pas confondre hémichamp et ce qui est perçu par l'œil gauche ou droit. Pour vous en rendre compte, fermez un œil : vous verrez que ce que vous voyez déborde quelque peu de l'hémichamp visuel correspondant. On pourrait croire que l'œil gauche envoie ce qu'il perçoit au cerveau droit, et réciproquement pour le cerveau droit. Ce serait le cas s'il n'y avait pas redistribution dans le chiasma optique. Avec la redistribution, le cerveau droit gère l'hémichamp gauche, et réciproquement pour le cerveau gauche. Pour preuve, il faut savoir que des lésions au chiasma optique entraînent parfois une cécité dans un hémichamp. Une telle perturbation est appelée une hémianopsie.



Les aires visuelles non-corticales



Croisement dans le chiasma

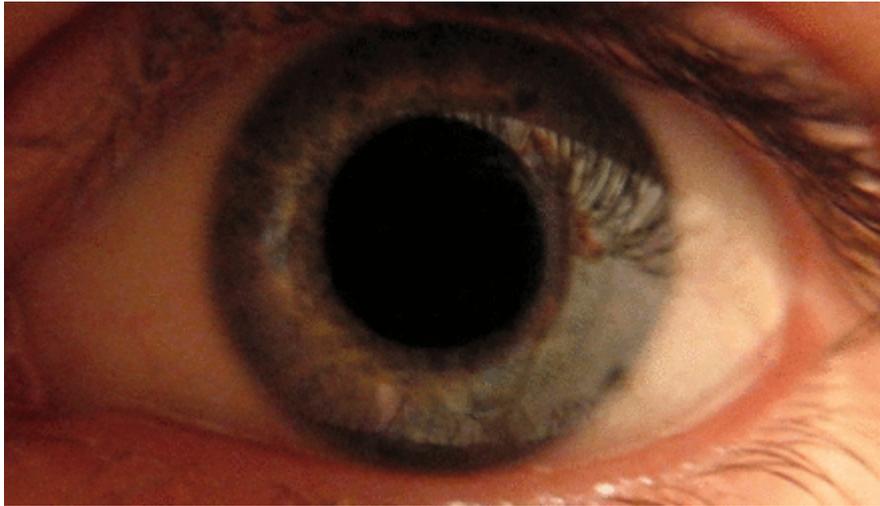
Au-delà du chiasma optique, les axones se distribuent dans deux nerfs qui font synapse sur le thalamus. En plus de cette voie principale, on trouve d'autres voies annexes :

- une vers le **pretectum**, qui se charge du réflexe de dilatation de la pupille en réponse à une lumière intense ;
- une vers des noyaux qui commandent les muscles ciliaires qui déforment le cristallin : les **noyaux d'Edinger-Westphal** ;
- une qui va vers le **noyau-suprachiasmatique** de l'hypothalamus et qui sert à réguler les rythmes veille-sommeil selon la luminosité ;
- une autre vers le **colliculus supérieur**, qui se charge de mouvements réflexes de la tête en réponse à des sensations visuelles.

Le Pretectum et les noyaux d'Edinger-Westphal

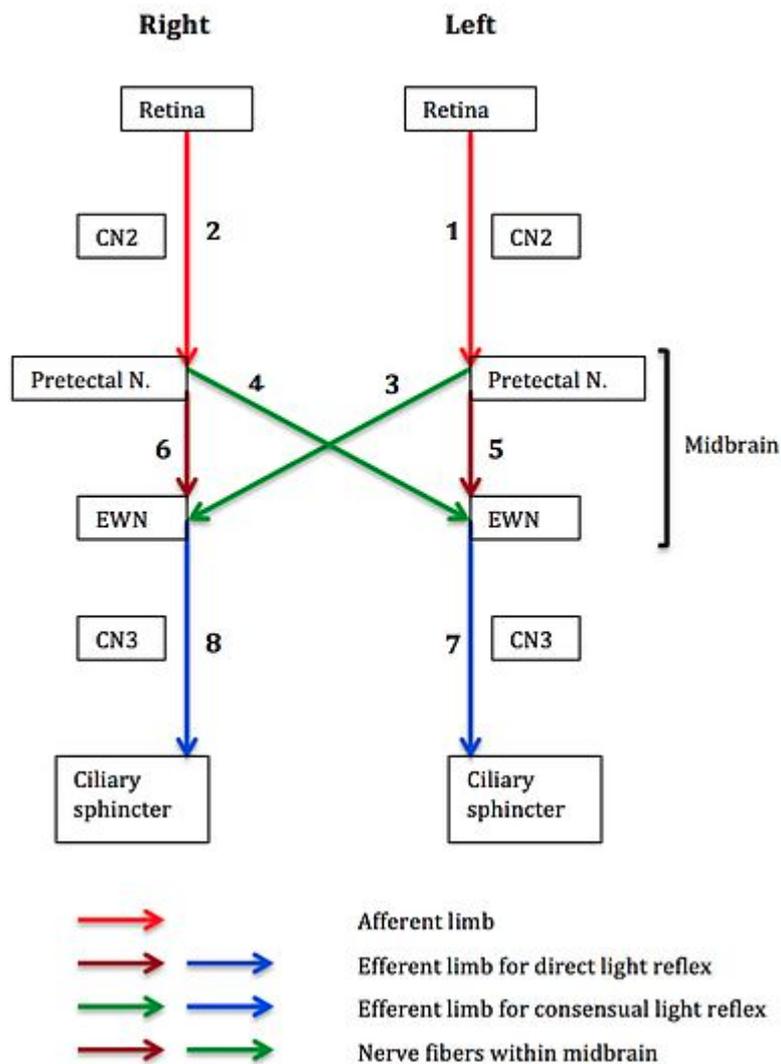
Les noyaux d'Edinger-Westphal commandent les muscles de l'iris et du cristallin. Les muscles de l'iris sont ceux qui dilatent ou contractent la pupille. Quand la pupille est contractée, il s'agit d'une myosis, alors que

la dilation est appelée mydriase. Une mydriase non-réactive, c'est à dire qui ne disparaît pas quelque soit les circonstances, est un signe de souffrance cérébrale. Elle est souvent signe d'une hypertension intracrânienne ou d'une surdose de médicaments/drogues, mais n'importe quel syndrome clinique suffisamment dangereux peut entraîner une mydriase non-réactive.



Eye dilate

D'ordinaire, ces deux phénomènes ont lieu suite à une variation de luminosité. L'iris se contracte quand la lumière est trop importante, histoire de limiter la quantité de lumière captée par la rétine. Le réflexe inverse a lieu quand la luminosité baisse. Ce réflexe est commandé par les noyaux d'Edinger-Westphal, avec cependant l'intervention du pretectum. Dans les grandes lignes, les récepteurs envoient des informations sur la luminosité au pretectum, qui mesure la luminosité et commande les noyaux d'Edinger-Westphal. Ceux-ci vont alors dilater ou contracter la pupille. Il faut signaler que ce réflexe touche les deux yeux en même temps : la pupille de l'œil gauche se contracte en même temps que celle de l'œil droit, avec la même intensité. Si ce n'est pas le cas, c'est signe de souffrance cérébrale importante, provenant d'une hémorragie cérébrale ou d'un AVC.

Schematic diagram of pupillary light reflex neural pathway:

PupillaryLightReflexNeuralPathway

Autre réflexe pris en charge par les noyaux d'Edinger-Westphal : l'accommodation. Celle-ci consiste à modifier la forme du cristallin, de manière à ce que les rayons lumineux se concentrent sur la rétine. Ce cristallin sert en quelque sorte de lentille, pour les yeux. Il faut signaler que la pupille peut se contracter ou se dilater suite à l'accommodation. Ce réflexe est intégralement commandé par les noyaux d'Edinger-Westphal, sans intervention du prectectum. Si le prectectum est lésé, alors que les noyau d'Edinger-Westphal sont intacts, on observe une suppression de la contraction/dilatation pupillaire lors de variation de luminosité, mais celle-ci reste présente quand le cerveau accommode. C'est ce qu'on appelle le **signe d'Argyll Robertson**.

Les noyaux supra-chiasmatiques

Juste au-dessus du chiasma optique, on trouve un noyau hypothalamique innervé par le nerf optique : le noyau supra-chiasmatique (littéralement, au-dessus du chiasma). Les neurones qui font synapse avec ce noyau ne sont pas des neurones ganglionnaires ordinaires. Ils sont reliés à des photorécepteurs qui utilisent une molécule spéciale, la mélanopsine, qui s'active en réponse à l'intensité lumineuse. Ainsi,

L'hypothalamus est informé de l'intensité lumineuse perçue par les yeux et peut en déduire s'il fait jour ou nuit. Ce faisant, il envoie des commandes à la glande pinéale, une structure de l'épithalamus qui secrète un somnifère naturel : la mélatonine. C'est ainsi que l'on devient somnolent ou que l'on commence à s'endormir : c'est parce que la rétine a informé une portion de l'hypothalamus (les noyaux suprachiasmatiques) que le jour est tombé et qu'il faudrait faire produire de la mélatonine à la glande pinéale. Nous parlerons plus en détail de ce noyau dans le chapitre sur les rythmes circadiens.

Le colliculus supérieur

Une dernière voie-non-corticale va faire synapse sur le colliculus supérieur. Pour faire simple, celui-ci a pour fonction l'orientation du regard vers les objets à fixer. Il commande soit les mouvements de la tête, soit les mouvements rapides des yeux. Dans le détail, il commande ce qu'on appelle les saccades oculaires, des mouvements rapides des yeux qui permettent de fixer ceux-ci sur une nouvelle cible. Nous reparlerons de tout cela dans le chapitre sur la motricité oculaire. Tout ce que nous pouvons dire pour le moment est que cette fonction est redondante avec une bonne partie du cortex moteur, qui commande elle aussi les saccades oculaires. La raison est que le colliculus est évolutivement plus ancien, les aires corticales oculomotrices étant présentes uniquement chez les mammifères. Chez les vertébrés "inférieurs", le colliculus est seul en charge des saccades oculaires. Par la suite, les mammifères ont vu croître le cortex moteur, qui a pris en charge les saccades oculaires.

Le corps genouillé latéral du thalamus

Les informations envoyées par le nerf optique qui ne passent pas par ces voies alternatives arrivent sur les corps genouillés du thalamus. Ces corps genouillés sont composés de six couches de neurones. Il faut noter que dans ces corps genouillés, les axones provenant de l'œil gauche sont séparés des axones provenant de l'œil droit : ils ne se connectent pas aux mêmes couches. Ainsi, les couches 1, 4 et 6 se connectent à l'œil situé de l'autre côté (œil gauche pour le thalamus droit, et réciproquement), tandis que les couches 2, 3 et 5 se connectent sur l'œil du même côté. Il faut noter que les couches servent de relais à des informations différentes : les cellules ganglionnaires qui se connectent sur les couches 1 et 2 sont différentes de celles qui se connectent sur les autres couches. De plus, des lésions dans les couches 1 et 2 ne diminuent pas la capacité de reconnaître les couleurs mais perturbent la capacité de détecter les objets qui se déplacent. Des lésions dans les autres couches ont l'effet exactement inverse. Pour faire court, il existe trois voies de relais dans les corps genouillés :

- une **voie magnocellulaire**, qui transmet les informations sur la forme et la couleur des objets ;
- une **voie parvocellulaire**, qui transmet les informations sur leur mouvement, comme leur vitesse ;
- une **voie koniocellulaire**, dont les neurones sont situés entre les couches 4 et 6, très mal connue à l'heure où j'écris ces lignes.

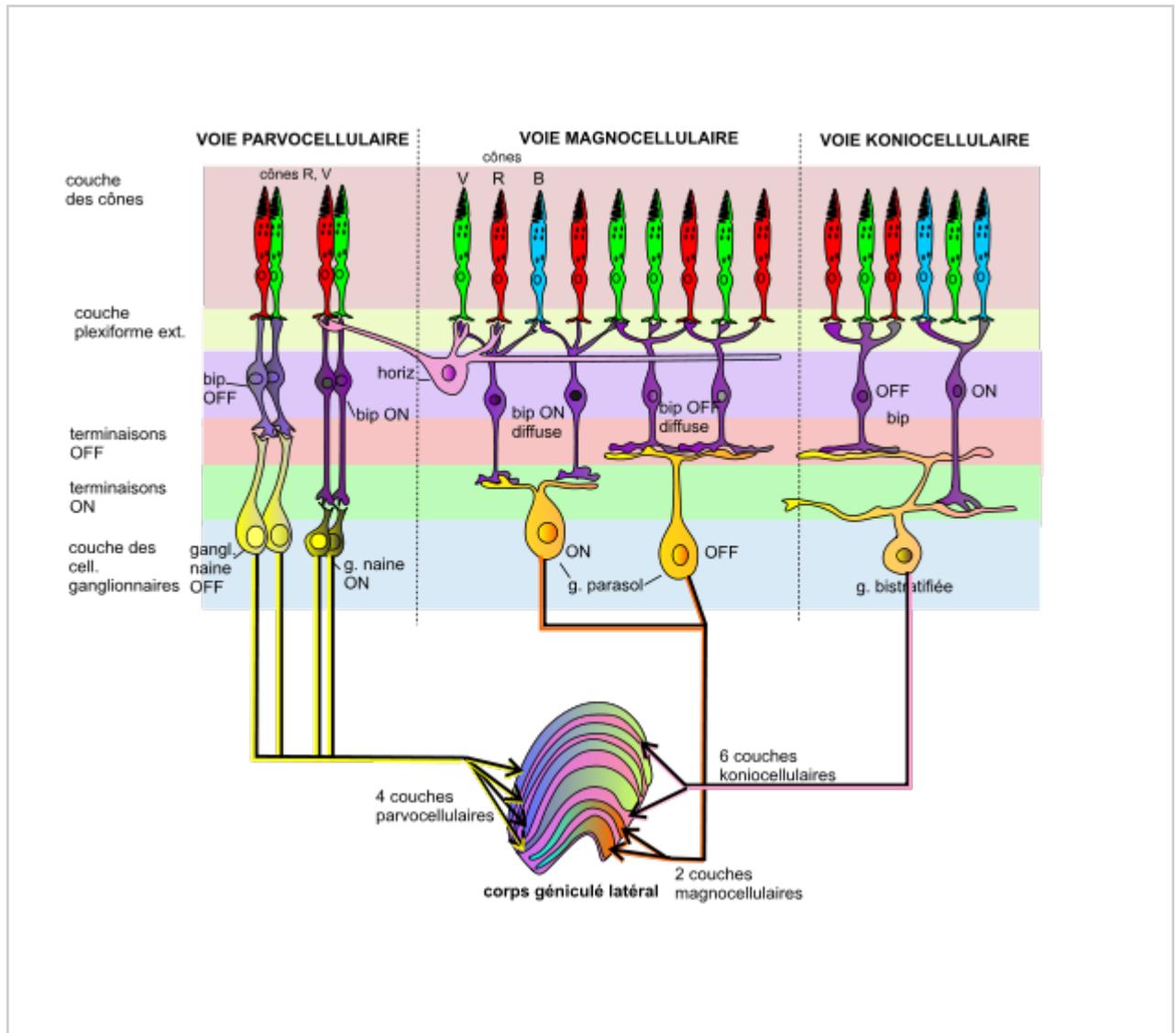
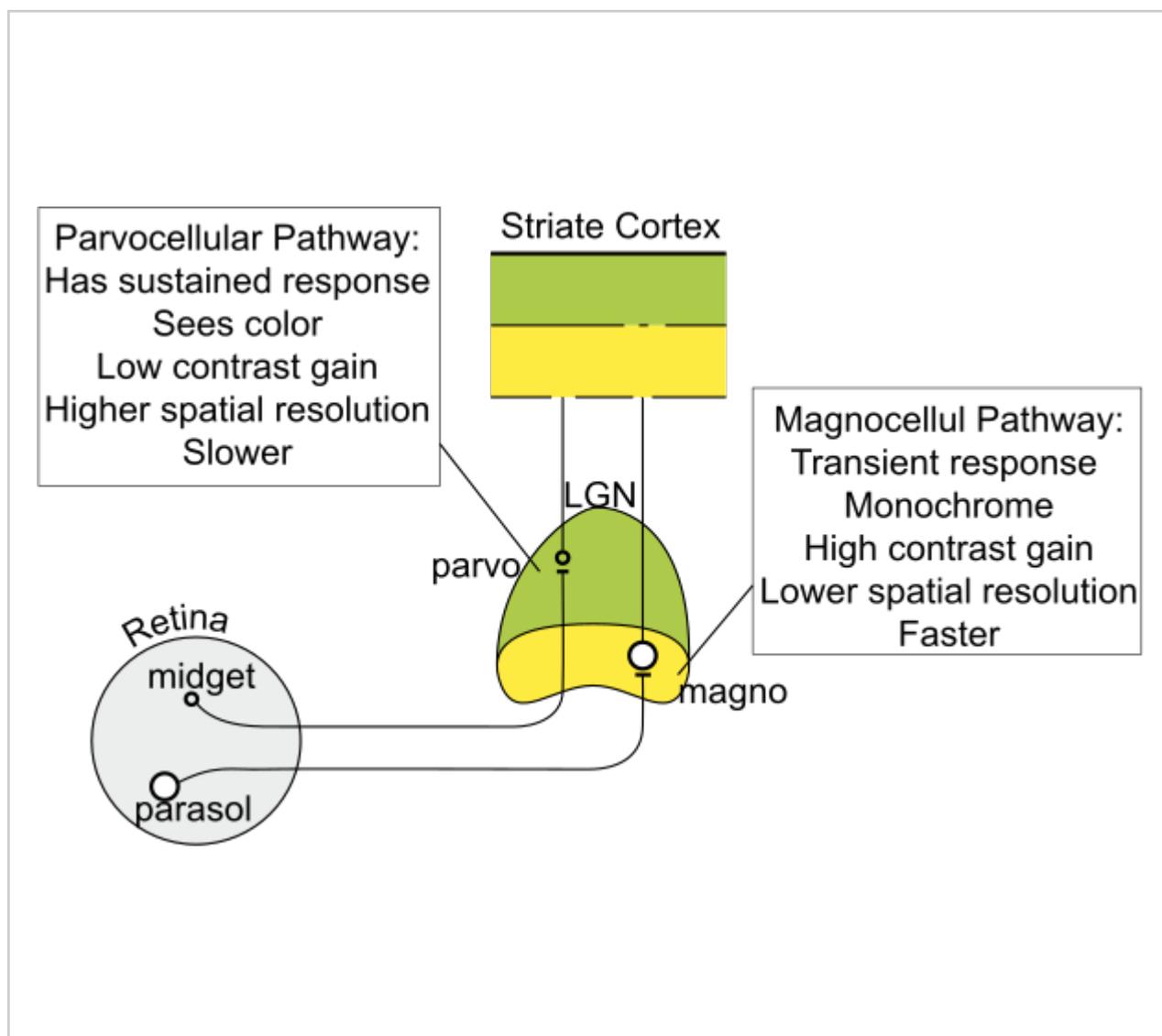


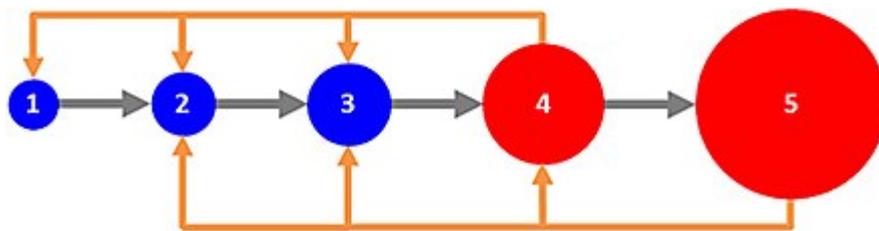
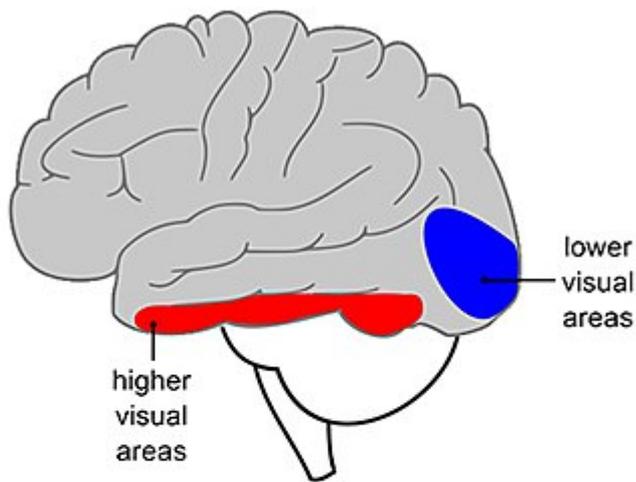
Illustration des trois voies.



Voies parvo et magno-cellulaires.

Le cortex visuel

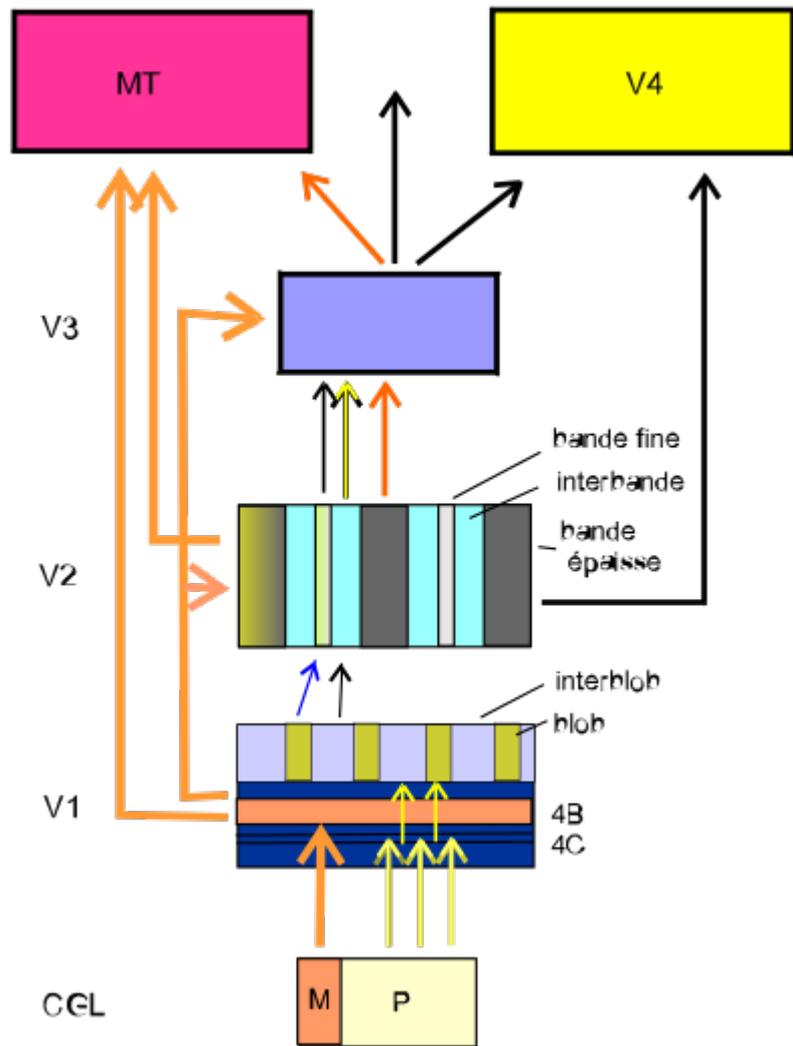
Une fois que les informations visuelles sont passées dans le thalamus, elles sont envoyées au **cortex visuel**. Celui-ci est découpé par les scientifiques en deux grades parties : les aires de bas niveau et les aires de haut niveau. Les aires primaires, aussi appelées aires de bas niveau, traitent les informations purement perceptives des stimulus : couleur, luminosité, etc. Elles permettent de reconnaître les formes ou les objets connus, éventuellement de trouver des informations spatiales, sur le mouvement des objets. Les aires du cortex de haut niveau, aussi appelé cortex secondaire, traitent le sens de ce qui est perçu : ces aires comparent ce qui est vu avec des informations conceptuelles en mémoire, ce qui permet de classer ou de nommer les objets perçus.



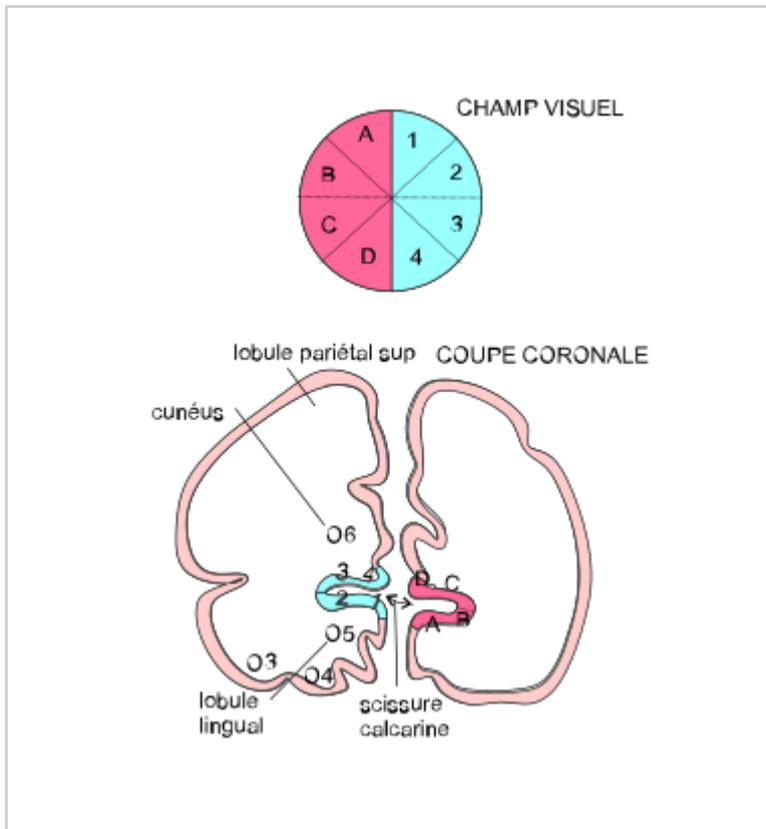
Organization of the visual system

Cortex visuel primaire

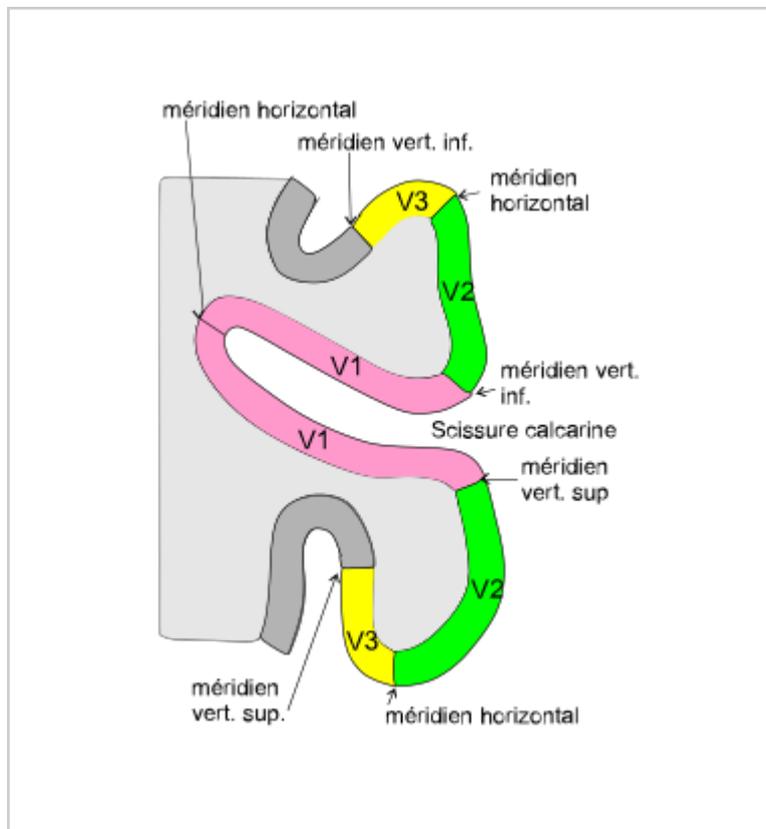
Après avoir fait relais dans les corps genouillés du thalamus, les informations visuelles arrivent dans le **néocortex visuel primaire**. Si les neurones de la couche 4 du cortex primaire sont spécifiques à l'œil gauche ou droit, ce n'est pas le cas des autres couches : hormis la couche 4, la ségrégation entre informations perçues par l'œil droit et l'œil gauche disparaît.



Modèle hiérarchique du cortex visuel primaire de Vassleu



Cortex strie.

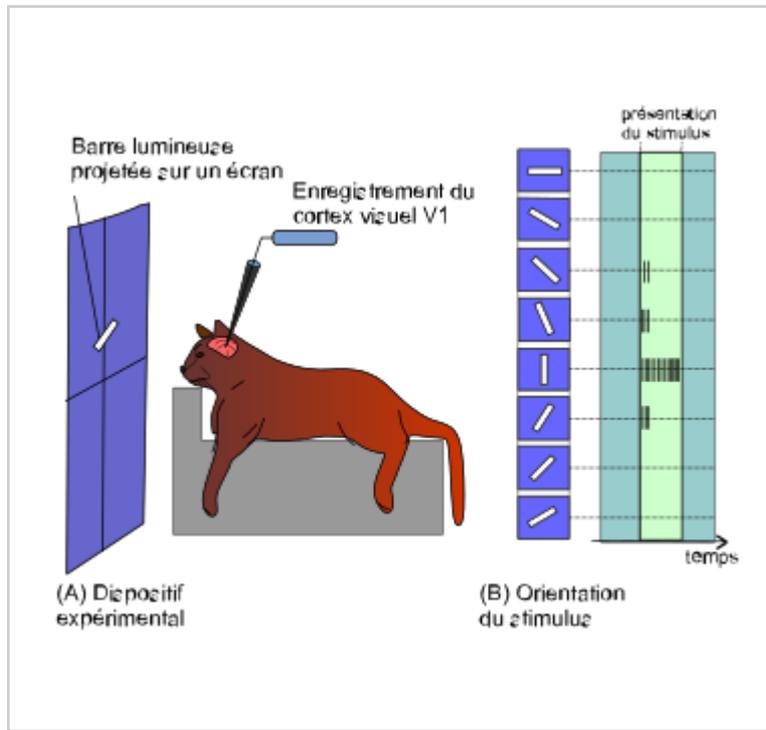


Scissure du cortex strié et place des couches V3, V2 et V1.

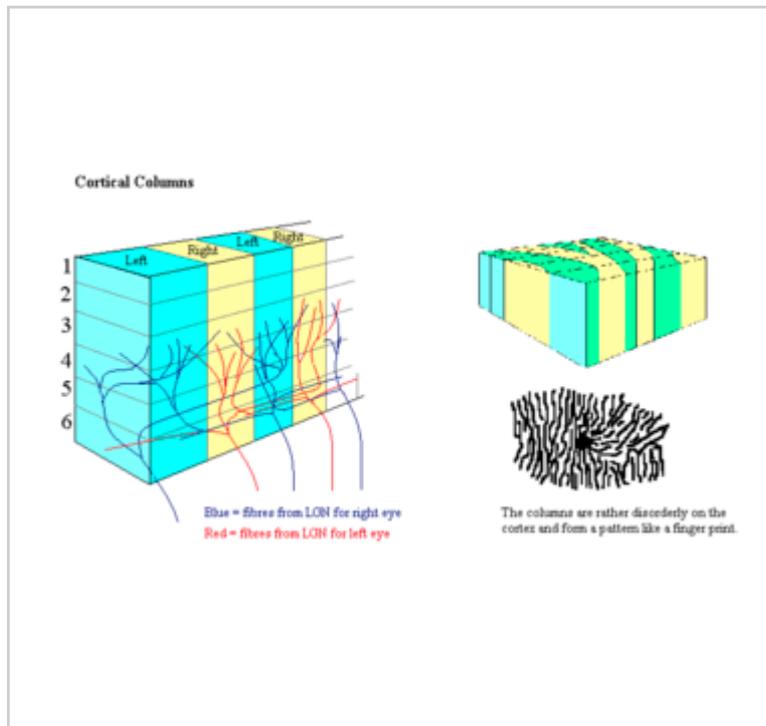
Si on plonge une électrode à la verticale dans le cortex visuel primaire à des profondeurs différentes, on s'aperçoit que toutes les cellules rencontrées sur le chemin de l'électrode émettent des potentiels d'action quand une stimulation bien précise est présente sur un champ récepteur qui leur est dédié. Par exemple, elles émettent quand le champ récepteur voit un objet présenté avec un certain angle. Et ce qui est valable pour l'orientation est aussi valable pour la couleur ou la distance de l'objet présenté. Bref, il semblerait que le cerveau soit organisé en colonnes corticales, des colonnes de neurones qui répondent à des stimulations identiques bien précises, stimulations qui doivent être présentées sur un champ récepteur bien précis de la rétine. On trouverait:

- des colonnes spécialement dédiées à la détection d'un objet présenté suivant un angle précis : les colonnes d'orientation ;
- d'autres spécialisées dans la couleur : les colonnes de couleur ;
- d'autres dans la perception de la profondeur : les colonnes de dominance oculaire ;
- d'autres s'activent quand un stimulus est présenté sur un oeil précis, mais pas sur l'autre ;
- etc.

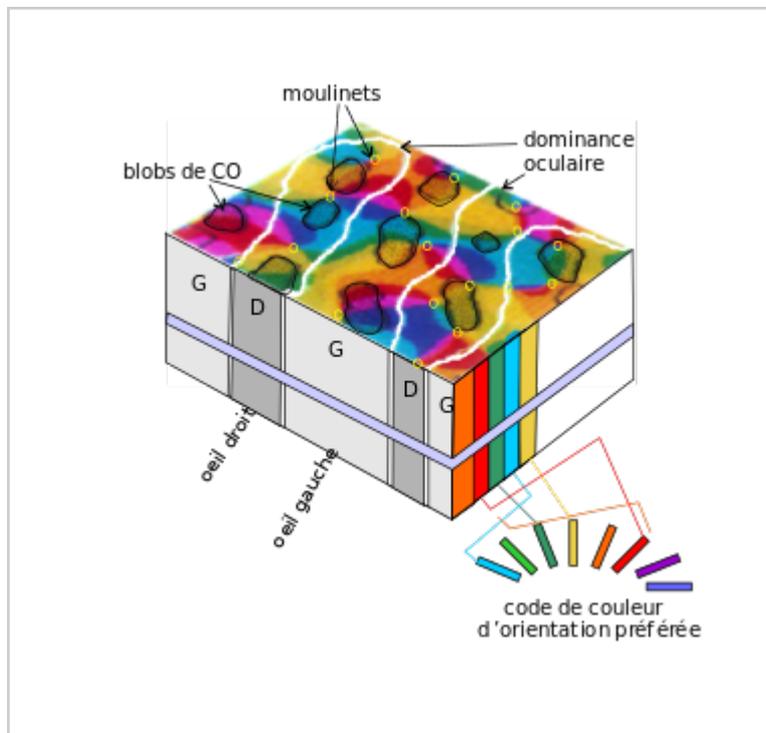
Des colonnes corticales proches ont des champs récepteurs qui sont identiques ou très proches sur la rétine : ces colonnes immédiatement adjacentes ont des champs récepteurs qui se recouvrent. Si on oriente une électrode perpendiculairement à la surface du cortex, on s'aperçoit rapidement que des colonnes d'orientation adjacentes perçoivent des angles similaires : des colonnes adjacentes codent des angles qui varient de 10° en 10° dans le même champ récepteur. Le même chose a lieu pour les autres types de colonnes. L'ensemble forme une organisation très complexe, encore mal comprise à l'heure actuelle.



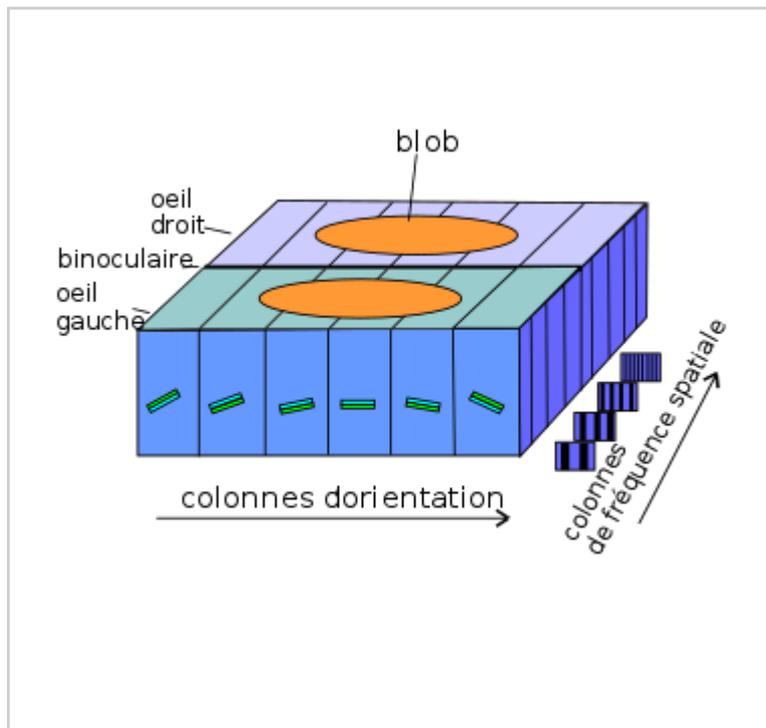
Colonnes corticales d'orientation dans la couche V1 du cortex visuel.



Colonnes corticales de dominance oculaire.



Cartes superposées.



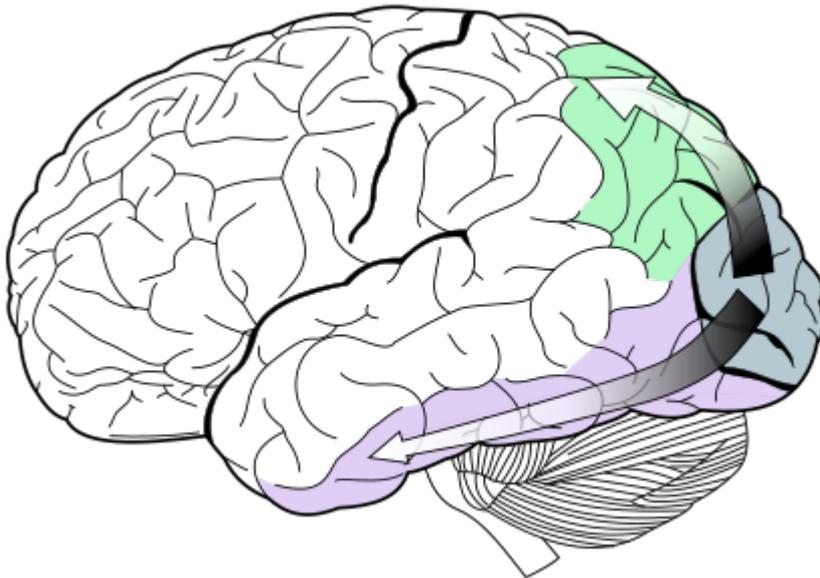
Hypercolonne.

Cortex visuel secondaire

Au-delà du cortex primaire, on sait que les informations visuelles progressent dans une série d'aires cérébrales dédiées à la vision. Mais ces aires sont relativement mal identifiées. Tout ce que l'on sait, c'est

qu'elles sont localisées aussi bien dans les lobes occipitaux que dans les lobes pariétaux et temporaux. Dans les grandes lignes, les chercheurs ont identifié deux voies de traitement des informations visuelles :

- une **voie ventrale**, spécialisée dans la reconnaissance des objets et des couleurs, qui envoie des axones vers le lobe temporal ;
- une **voie dorsale**, spécialisée dans le mouvement qui envoie des informations vers le cortex pariétal.

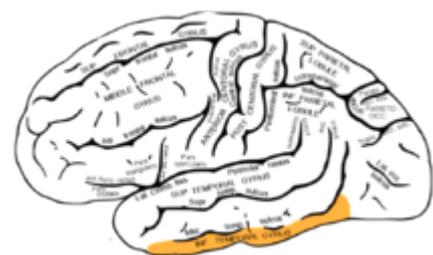


Voies dorsales et ventrales.

Une première preuve de cette distinction provient de l'étude des lésions des cortex temporaux et pariétaux. Les deux se traduisent par des déficits très différents. Des lésions dans le cortex pariétal causent des problèmes dans la cognition spatiale, tandis que des lésions dans le cortex temporal entraînent des problèmes dans la reconnaissance des objets.

Voie ventrale : reconnaissance des objets

La voie ventrale est composée du **cortex temporal inférieur**. On sait que celui-ci intervient dans la reconnaissance des objets grâce aux études de lésions. Des lésions dans cette région causent des déficits dans la capacité à reconnaître, dessiner et appairer des informations visuelles. Les premières études sur le sujet furent celles de Kluver et Bucy, datées de 1938. L'étude princeps étudiait l'ablation du cortex temporal sur des macaques. Il est rapidement apparu que cette lésion entraînait une constellation de symptômes divers : sexualité incontrôlée, docilité, tentative de consommation d'objets qui ne peuvent pas être mangés, abolition de la peur, troubles de la mémoire et troubles de la reconnaissance visuelle. Cette constellation de symptômes est aujourd'hui appelée **syndrome de Kluver-Bucy**. Il est rapidement apparu que seuls les troubles de la reconnaissance visuelle provenaient de l'ablation du cortex inférotemporal, les autres troubles s'expliquant par l'ablation de l'amygdale, de l'hippocampe et du reste du cortex temporal.



Inferior temporal gyrus

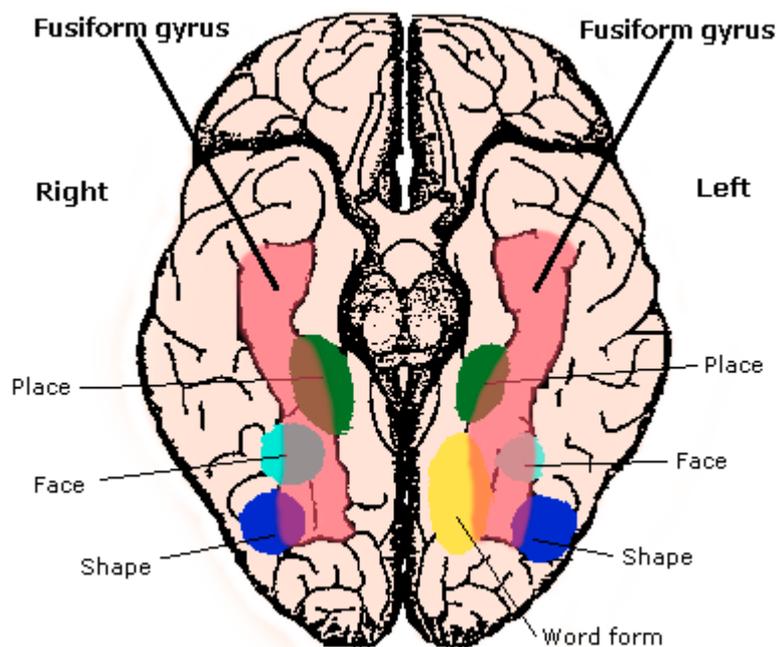
Chez certains patients, la capacité de reconnaître des couleurs est dégradée à la suite d'une lésion cérébrale. Certains voient carrément la vie en noir et blanc, avec des niveaux de gris qui correspondent à la luminosité de ce qu'ils regardent : la couleur a disparu. En revanche, ces patients n'ont aucun déficit pour percevoir des objets en mouvement : ils arrivent notamment à distinguer des objets qui bougent rapidement d'objets lents. On parle d'**achromatopsie cérébrale**. Généralement, les lésions qui causent ce trouble sont localisées dans le cortex temporal, avec une possible préférence pour le cortex inférotemporal.

D'autres patients sont incapables de reconnaître les objets qui leur sont présentés, de les nommer ou de les classer : ils sont atteints d'**agnosie**. Lorsqu'on leur présente un objet ou un visage, ces patients sont incapables de le nommer, de le classer ou de donner des informations pertinentes à son propos. Techniquement, l'agnosie peut toucher toute modalité sensorielle, mais nous allons nous concentrer sur les agnosies visuelles. Grossièrement, on peut classer les agnosies en deux types selon leur cause : les agnosies perceptives et associatives. Les premières sont causées par un déficit perceptif, le patient ne pouvant plus percevoir visuellement les objets. En comparaison, les agnosies associatives proviennent d'une incapacité à attribuer un sens à ce qu'ils voient : les patients ne peuvent pas associer ce qu'ils voient avec les représentations conceptuelles de ces objets en mémoire. La différence entre ces deux agnosies est assez facile à mettre en évidence : les patients avec une agnosie perceptive ne peuvent pas recopier un dessin, une photographie ou une image qu'on leur présente, alors que ceux atteints d'une agnosie associative le peuvent.

D'autres formes d'agnosies touchent des stimulus précis, mais pas l'intégralité des objets : les patients n'ont des déficits que pour une catégorie limitée d'objets ou de stimulus. Par exemple, certaines agnosies ne touchent que l'écriture. Les patients atteints d'**alexie pure** ne peuvent plus lire : ils ne peuvent plus reconnaître les lettres ou les mots. D'autres sont incapables de nommer des couleurs, cette **agnosie des couleurs** étant cependant assez rare. Plus rarement, certains patients ont des déficits qui se limitent à la reconnaissance des lieux : on parle alors d'**agnosie environnementale**. Certaines agnosies dégradent la capacité de reconnaître les visages : on parle alors de **prosopagnosie**. Les patients atteints de ce trouble ne peuvent pas reconnaître les visages de leurs proches, amis ou connaissances. Ils peuvent voir les visages, les décrire, et n'ont pas de déficits de perception : il s'agit donc d'agnosies associatives. Ils peuvent parfois identifier le sexe ou l'âge de la personne quand on leur présente un visage (sur photographie, ou en personne), preuve que certaines capacités perceptives et associatives sont conservées. Les prosopagnosiques peuvent cependant reconnaître les voix des personnes avec qui ils conversent, ce qui leur permet d'identifier leur interlocuteur, preuve que la prosopagnosie est un déficit de la reconnaissance visuelle.

L'origine de ces syndromes s'expliquerait par la localisation des lésions à l'origine des déficits. Par exemple, la prosopagnosie proviendrait de lésions qui ne sont pas à la même place que celles qui causent une alexie. Ainsi, le cerveau aurait une aire cérébrale dédiée à la reconnaissance des visages (fusiform face area), une autre aire pour les mots (la visual word form area), une autre pour les lieux (parahippocampal place area) et une autre pour les formes et/ou les couleurs. Les preuves de l'existence de telles aires spécialisées sont nombreuses. Dans les études d'imagerie, on voit clairement que chaque aire s'active quand on présente un type de stimulus précis (un visage pour le gyrus fusiforme, ou un mot dans la word form area), preuve que ces aires sont spécialisées. L'étude des lésions chez l'humain et le macaque va aussi dans le même sens. Enfin, certaines études ont étudié l'activité électrique de neurones uniques : celles-ci

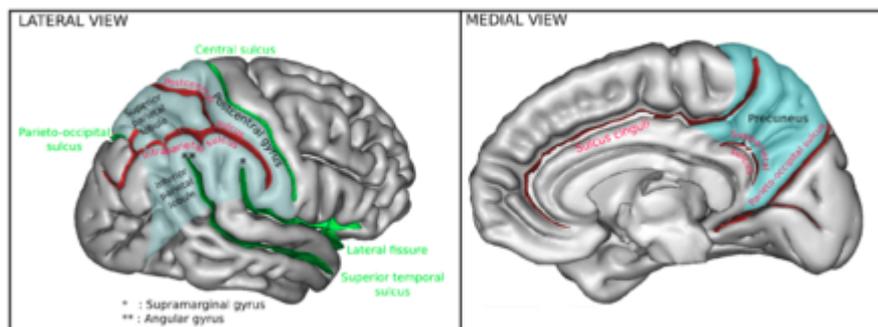
ont montré que certains neurones ne répondaient qu'à des visages ou qu'à des objets ou lieux.



Constudproc - inferior view (Fusiform gyrus)

Voie dorsale

Les lésions dans le cortex pariétal se traduisent par des déficits spatiaux, dans une certaine mesure. Les patients au cortex pariétal lésé ne peuvent plus percevoir le mouvement, alors qu'ils peuvent reconnaître les couleurs et les objets et que leur capacité à faire des distinctions visuelles fines est intacte. Ils ne perçoivent plus le mouvement, au point que leur vision ressemble à une suite de diapositives. Ce trouble est appelé **l'akinétopsie**. Cependant, tout le cortex pariétal n'est pas impliqué dans la cognition spatiale, mais seulement une partie, le reste étant dédié à la perception tactile. On divise le cortex pariétal en deux zones : un cortex supérieur dédié à la perception tactile et un cortex pariétal inférieur dédié à la cognition spatiale. Les deux sont séparés par une fissure intrapariétale.



L'audition

Notre oreille est capable de capter des fréquences sonores comprises entre 20 et 20.000 Hz. L'intervalle de fréquence captée par l'audition varie suivant l'animal. Généralement, les sons sont captés par des oreilles, sauf chez certains animaux qui ont un système auditif particulier. Reste que capter des vibrations sonores est quelque chose qui demande des récepteurs sensoriels spécialisés.

L'oreille et la cochlée

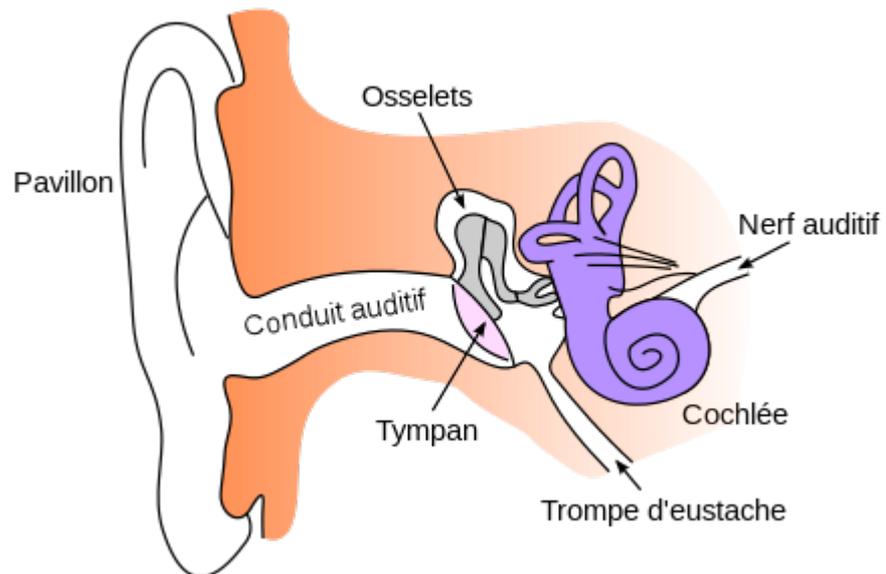


Schéma de l'oreille.

Évidemment, qui dit audition dit oreilles. Reste que pour détailler un peu plus comment les sons sont captés, il faut que nous fassions un petit rappel sur l'anatomie d'une oreille. L'oreille peut se diviser en trois compartiments :

- une **oreille externe**, composée de ce que l'on appelle le pavillon et du conduit auditif ;
- une **oreille moyenne**, où les sons sont amplifiés par le tympan et transmis par des os ;
- une **oreille interne**, où les sons sont transformés en potentiels d'action, composée d'une cochlée et du nerf auditif.

Il y a peu à dire sur l'oreille externe, si ce n'est que la forme du pavillon et du conduit auditif amplifient certaines fréquences, celles proches de 3 kilohertz. On peut préciser qu'il s'agit de fréquences qui constituent une grande partie de la parole (de son spectre diraient les puristes).

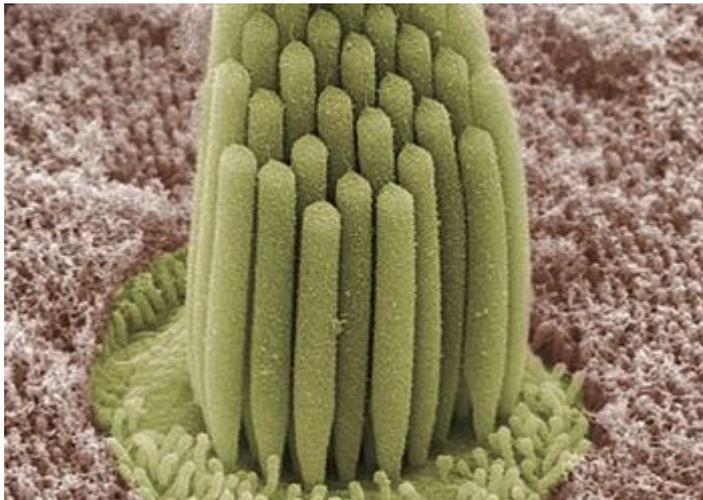
Les vibrations sonores ne sont pas transmises à la cochlée directement. En effet, celle-ci est remplie de liquide, contrairement au reste de l'oreille. Et le liquide de la cochlée, le périlympe, n'a pas la même résistance aux vibrations que l'air (en termes techniques, l'impédance des deux milieux n'est pas la même) : les sons seront fortement étouffés et atténués en rentrant directement dans ce liquide sans amplification. Pour amplifier ces vibrations, et les transmettre à la paroi de la cochlée, l'oreille moyenne est composée d'un système d'amplification composé d'une membrane et de plusieurs os nommés osselets. La

membrane, le tympan, vibre quand elle est traversée par le son, et transmet ces vibrations à une succession d'os. Ces os portent les doux noms de marteau, enclume et étrier. Le dernier de cette chaîne d'osselets, l'étrier, est au contact des parois de la cochlée sur une surface assez petite, nommée la fenêtre ronde.

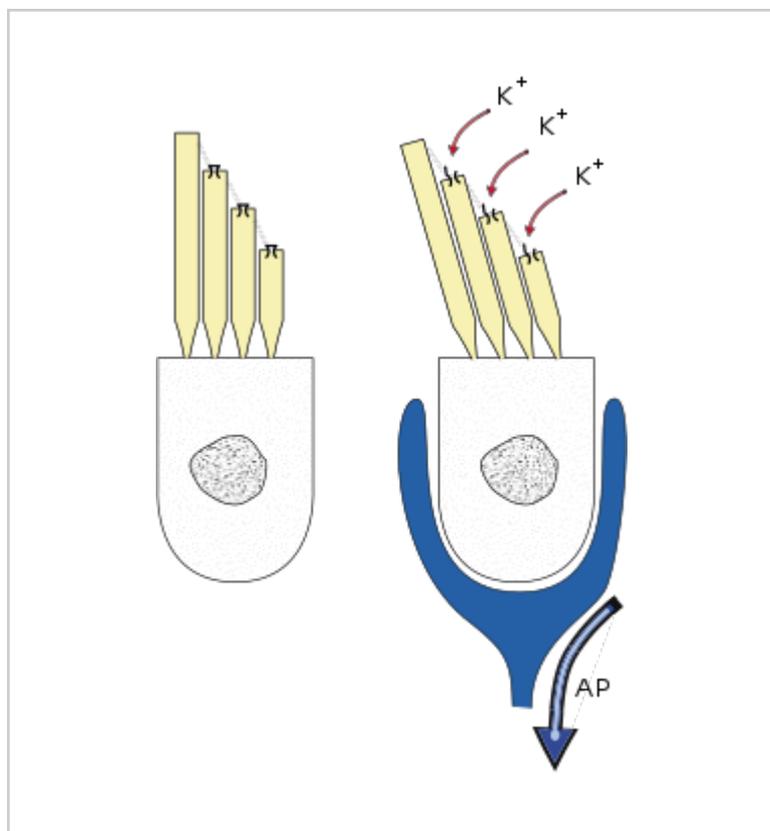
Il faut noter que ces osselets sont reliés à des muscles, qui servent à régler le gain, l'amplification réalisée par l'oreille moyenne. Si jamais un bruit soudain ou un son violent a lieu, ces muscles se contractent immédiatement, sous l'effet d'un réflexe. Ce réglage du gain permet de protéger l'oreille interne des sons trop forts et des bruits violents. Mais ce réflexe est limité : au-delà de 80 décibels, ces muscles n'ont pas suffisamment de force pour protéger l'oreille et des dommages sont possibles. En dessous de ces 80 décibels, les dommages dépendent de la durée d'exposition : les muscles se fatiguent, et perdent de leur efficacité avec la durée d'exposition.

Récepteurs sensoriels de l'audition

C'est dans l'oreille interne que les sons sont traduits en potentiels d'action par des neurones spéciaux : les **cellules ciliées**. Il existe plusieurs types de cellules ciliées : les cellules ciliées internes se chargent de capter le son, alors que les cellules ciliées externes servent à amplifier certaines fréquences. On les appelle ainsi parce qu'une de leur extrémité est tapissée de plusieurs cils, que les sons font vibrer : ces vibrations du cil sont captées et transformées en sons. Il faut noter que ces cils sont reliés entre eux par des liens apicaux : quand un cil bouge, il entraîne avec lui les cils auxquels il est lié. Lorsqu'un cil bascule, cela peut ouvrir ou fermer des canaux ioniques, déclenchant un potentiel d'action.



Cellule ciliée.



Transduction du mouvement des cils en potentiel d'action.

Il se trouve que ces cils baignent dans du liquide, et non dans l'air libre. La cochlée est le réservoir qui contient le liquide, et sur les parois duquel on trouve les cellules ciliées. Il faut noter que la cochlée n'est pas seulement un organe auditif, mais qu'elle contient aussi des récepteurs de l'équilibre. Ceux-ci sont aussi composés de cellules ciliées, qui servent à la fois pour l'audition et l'équilibration. Ainsi, la cochlée est reliée à deux nerfs : le nerf auditif et le nerf vestibulaire. Mais attention : les cellules ciliées de l'audition et celles de l'équilibre sont localisées dans des compartiments séparés. Car il faut savoir que la cochlée est divisée en trois compartiments :

- des canaux semicirculaires, qui détectent les accélérations de la tête ;
- un vestibule, qui détecte la verticale ;
- une cochlée auditive, en forme de colimaçon.

La cochlée auditive est une structure osseuse partiellement creuse. Ces creux forment des canaux remplis de liquide, qui se distribuent sur toute la longueur de la cochlée. On trouve trois canaux placés les uns au-dessus des autres, celui qui nous intéresse étant celui du milieu. Sur le plancher de ce canal, on trouve l'organe de Corti, l'endroit où se situent les cellules ciliées auditives. Cet organe de Corti est composé :

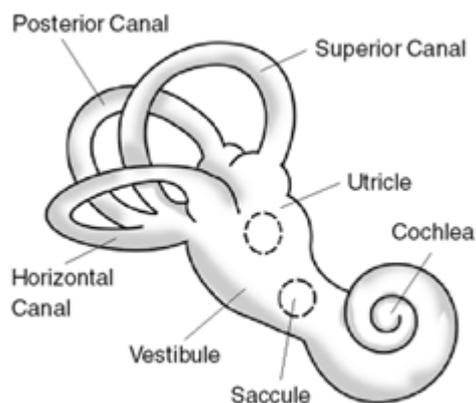


Illustration de la cochlée.

- d'une membrane basilaire, qui transmet les sons aux autres structures ;
- d'un paquet de cellules, d'où émergent les cellules ciliées à la surface ;
- d'une membrane tectorielle, posée sur les cils des cellules ciliées.

Quand la membrane tectorielle vibre sous l'effet d'une onde sonore, elle se déplace, faisant basculer les cils des cellules ciliées, et déclenchant des potentiels d'action.

Tonotopie

Chose intéressante, divers segments de la cochlée répondent à des fréquences différentes. Pour s'en rendre compte, les scientifiques ont fait des mesures : en faisant vibrer une portion bien précise de la cochlée, et en regardant la réponse en sortie du nerf auditif, on peut avoir une idée de comment un segment de la cochlée répond à une certaine fréquence sonore. Et bien chaque portion de la cochlée a tendance à émettre un maximum de potentiels d'action dans aux alentours d'une fréquence très précise.

Les segments en entrée de la cochlée sont sensibles aux hautes fréquences. Plus on progresse dans le colimaçon, plus chaque segment de la cochlée devient de moins en moins sensible aux hautes fréquences, et de plus en plus sensibles aux basses fréquences. Si les neurones à l'entrée de la cochlée répondent fortement à des signaux sonores de 20 kHz, les neurones situés tout au fond du colimaçon répondent surtout à des fréquences de 20 Hz.

Cela provient en partie des propriétés mécaniques de la cochlée. En effet, chaque segment de la cochlée fonctionne comme un amplificateur qui augmente l'intensité des ondes sonores dans un certain intervalle de fréquence. Cela provient de sa forme, mais aussi de variations d'épaisseurs sur sa longueur : plus on se rapproche du centre, plus la cochlée devient large. De plus, les parois de la cochlée deviennent plus moelles au fur et à mesure qu'on se rapproche du centre, l'entrée étant plus rigide.

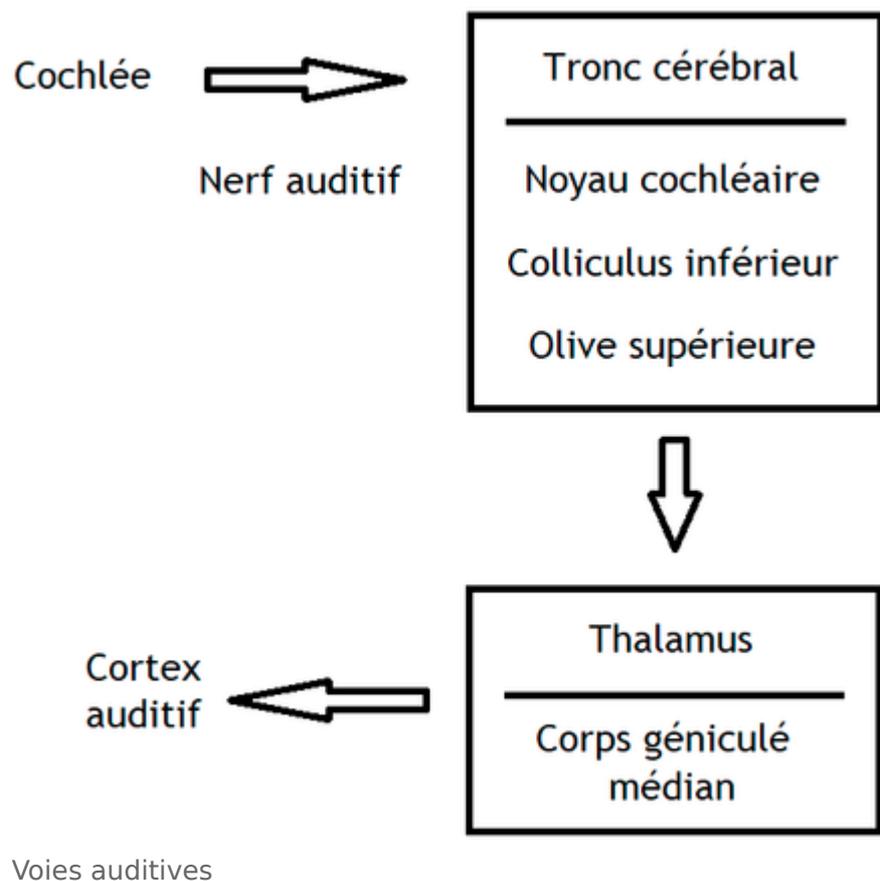
Les voies auditives centrales

Une fois captées par les cellules ciliées, les informations sonores sont transmises dans le nerf auditif, un nerf crânien. Plus précisément, le nerf chocléaire innerve une portion du bulbe (myélocéphale) : les **noyaux cochléaires**. Ce dernier va émettre des synapses vers le cerveau. Mais avant d'arriver au cortex, les informations auditives passent par le **colliculus inférieur**, avant de faire synapse dans le thalamus (dans les corps genouillés médian). Mais attention : si une partie des informations arrive directement au thalamus, d'autres font un premier relai dans l'**olive supérieure**. Après être passées par le thalamus, les informations auditives sont envoyées dans le **cortex auditif**.

Nerfs auditifs

Il y a peu à dire à propos des deux **nerfs auditifs**, idem pour les deux noyaux cochléaires qui leurs donnent naissance. Néanmoins, on peut préciser que la tonotopie (séparation des fréquences) est conservée dans le nerf auditif et dans les noyaux cochléaires. Notamment, les axones qui transmettent les hautes fréquences sont localisés au centre du nerf auditif, alors que ceux qui transmettent les basses fréquences sont localisés sur sa périphérie.

Noyaux cochléaires



Il en est de même dans les **noyaux cochléaires** : les neurones qui réagissent aux hautes fréquences sont plutôt localisés dans la portion médiale, ceux pour les basses fréquences étant localisés dans la portion latérale. Une des raisons à cela est que les axones transmettant les basses fréquences se connectent à la surface des noyaux cochléaires, tandis que les axones pour les hautes fréquences innervent le centre des noyaux. Cela ne veut pas pour autant dire que ces noyaux ne font rien : ils effectuent un traitement basique des fréquences. Par exemple, il se pourrait qu'ils augmentent les contrastes sonores entre sons proches, bien que ce ne soit pas certain. Pour simplifier, nous allons supposer que les noyaux cochléaires ne sont qu'un simple relai entre la cochlée et les structures supérieures.

Les noyaux cochléaires sont tous subdivisés en deux : un sous-noyau ventral et un sous-noyau dorsal, le sous-noyau ventral étant lui-même subdivisé en une portion antérieure et une portion postérieure. Ces trois portions contiennent des neurones légèrement différents, qui peuvent se classer en plusieurs grandes classes : neurones sphériques, globulaires, octopus, etc.

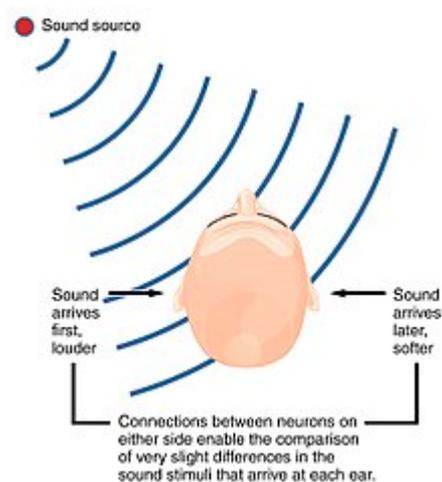
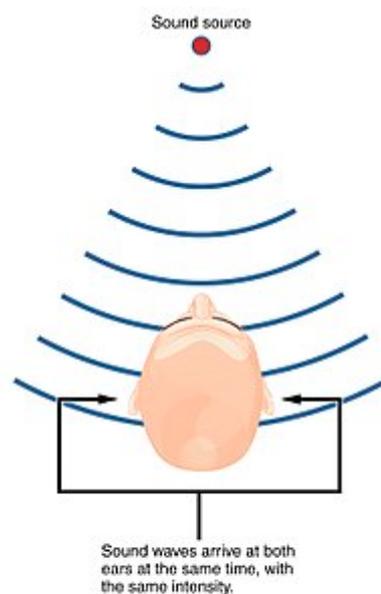
Voies préthalamiques

L'olive supérieure et le colliculus inférieur servent à localiser les sons dans l'espace. Pour localiser des sons, le cerveau peut utiliser deux indices. Soit il utilise la différence de temps d'arrivée des sons entre les deux oreilles, soit il utilise des différences d'intensité sonore perçue entre ces deux oreilles.

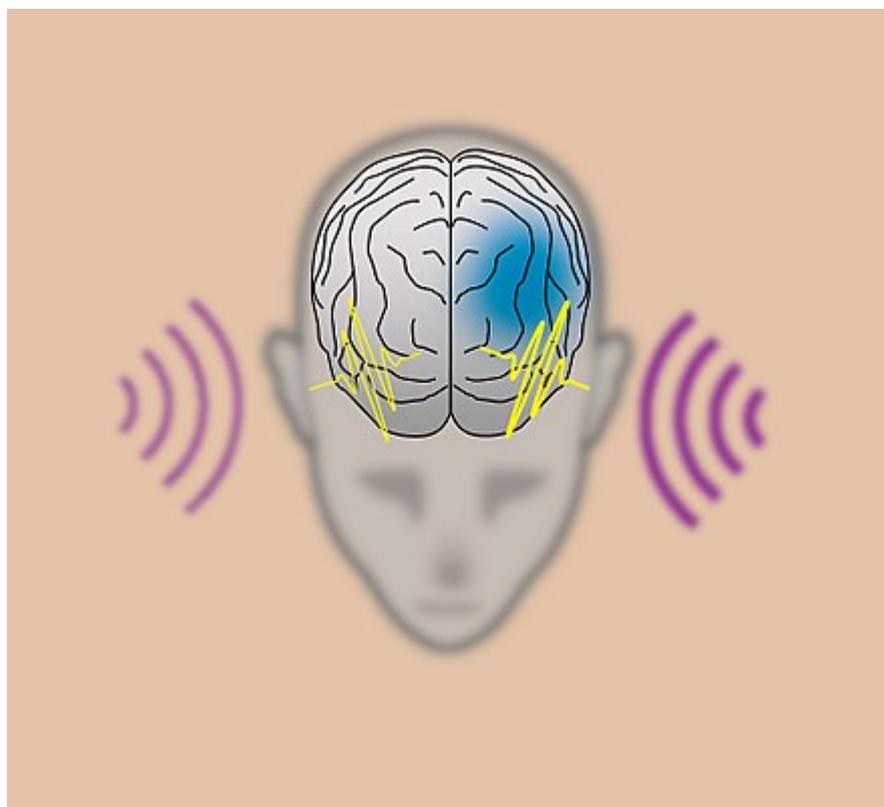
Commençons par la détermination des différences de temps d'arrivée des sons à chaque oreille. Chez l'humain, et de nombreux autres animaux, la précision obtenue est tout simplement stupéfiante : nous

pouvons détecter des différences de l'ordre de la dizaine de microsecondes. La différence maximale s'obtient quand le son est produit au plus près d'une oreille, et vaut $700 \mu\text{s}$. Cela permet de localiser un son avec une précision d'environ un degré d'arc. Mais pour des raisons techniques affreusement compliquées, ce mécanisme n'est utilisable que pour des fréquences qui sont inférieure à 2 à 3 kHz : au-delà, il faut trouver autre chose.

Cette autre chose, c'est la différence d'intensité sonore reçue par les deux oreilles. En effet, pour les sons de haute fréquence, la tête ne se laisse pas traverser. Si un son est localisé d'un côté du corps, il se forme une sorte de zone d'ombre, dans laquelle le son n'est pas ou très peu audible. Et généralement, l'autre oreille se situe plus ou moins dans cette zone d'ombre, où les sons sont atténués. En calculant la différence d'intensité sonore, on peut ainsi localiser la provenance du son.



Localisation d'un son.

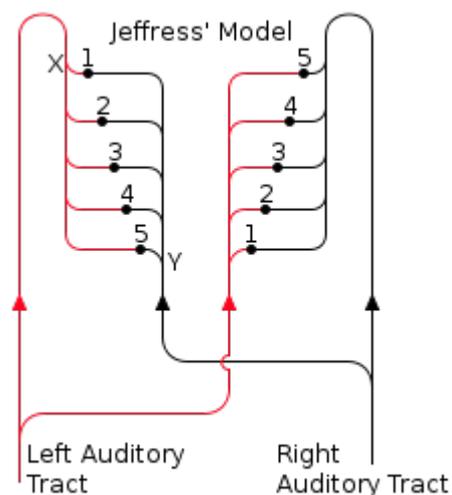


Psychoacoustique

Qu'il s'agisse de détecter les différences de temps d'arrivée ou d'intensité entre les deux oreilles, c'est l'olive supérieure qui fait ce travail. Plus précisément, l'olive supérieure médiane se charge de détecter les différences de temps d'arrivée, alors que l'olive supérieure latérale s'occupe des différences d'intensité.

Le circuit neuronal de détection des différences de temps d'arrivée est assez simple. Un neurone de l'olive supérieure est connecté à un axone provenant de l'oreille droite, et un autre de l'oreille gauche. Ces neurones fonctionnent comme des détecteurs de coïncidence : quand deux signaux arrivent simultanément sur leur synapse, ils émettent un potentiel d'action. Chaque axone en provenant des oreilles se divise en sous-axones de longueur différentes. Le temps de propagation dans les axones entrant retarde l'arrivée du signal auditif au neurone de l'olive supérieure : si ce temps de retard est égal à la différence de temps d'arrivée, les signaux provenant des deux oreilles arriveront en même temps au neurone. Ainsi, il existe un neurone dédié pour chaque différence de temps inter-oreille possible.

Prenons un son qui arrive dans l'oreille gauche 50 millisecondes avant d'arriver dans l'oreille droite. Une des subdivisions des axones a une longueur telle que le temps de propagation du signal auditif est de 50 millisecondes : ainsi, le signal provenant de l'oreille sera retardé de 50 millisecondes, arrivant en même temps que le signal de l'oreille droite à un neurone bien précis de



Circuit neuronal de détection des différences de temps d'arrivée - modèle de Jeffress

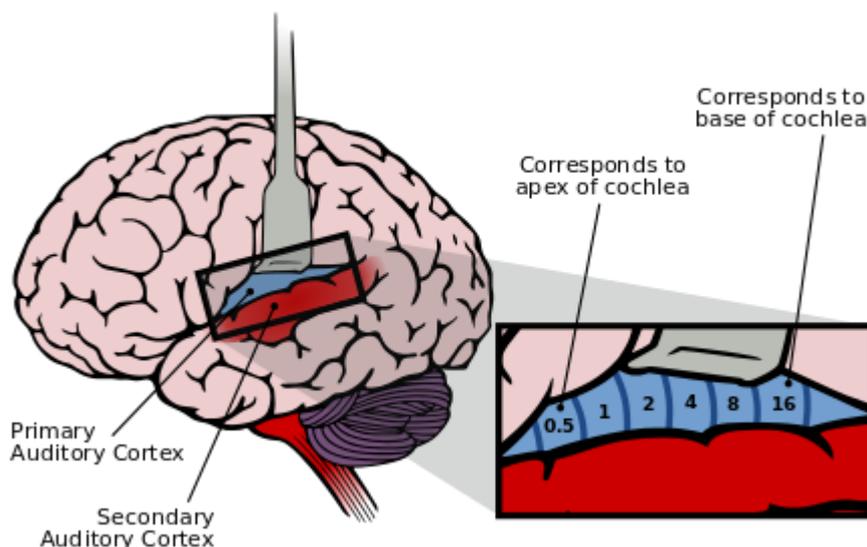
l'olive supérieure.

Pour les différences d'intensité, le circuit est un peu plus complexe. Dans les grandes lignes, l'activation des neurones (leur fréquence d'émission ou le nombre de neurones actifs) dépend de l'intensité sonore. Les axones du noyau cochléaire se connectent sur l'olive supérieure du même côté (l'oreille gauche active l'olive gauche, et réciproquement pour le côté droit) : la connexion est excitatrice. Par contre, ces axones font aussi synapse dans l'autre côté du corps, en faisant relai dans les noyaux médians du corps trapézoïde : cette fois-ci, la connexion est inhibitrice. Ainsi, les différences d'activation se traduisent par des différences d'activation et d'inhibition. Si un signal est plus fort du côté gauche que du côté droit, l'activation provenant de l'oreille gauche sera supérieure à l'inhibition du côté droit : la différence d'intensité se traduit alors directement par une différence d'activation de l'olive supérieure latérale.

Une fois ces différences de temps et d'intensité quantifiées par l'olive, c'est au tour du colliculus inférieur de déduire la localisation du son dans l'espace sur la base de ces informations. Dans celui-ci, certains neurones émettent des potentiels d'action uniquement quand la source du son est localisée à une position bien précise. Ces neurones contiennent une sorte de carte de l'espace, chaque neurone étant attribué à une région bien précise. Les neurones s'activent quand le son provient de la région qui leur est attribué.

Cortex auditif

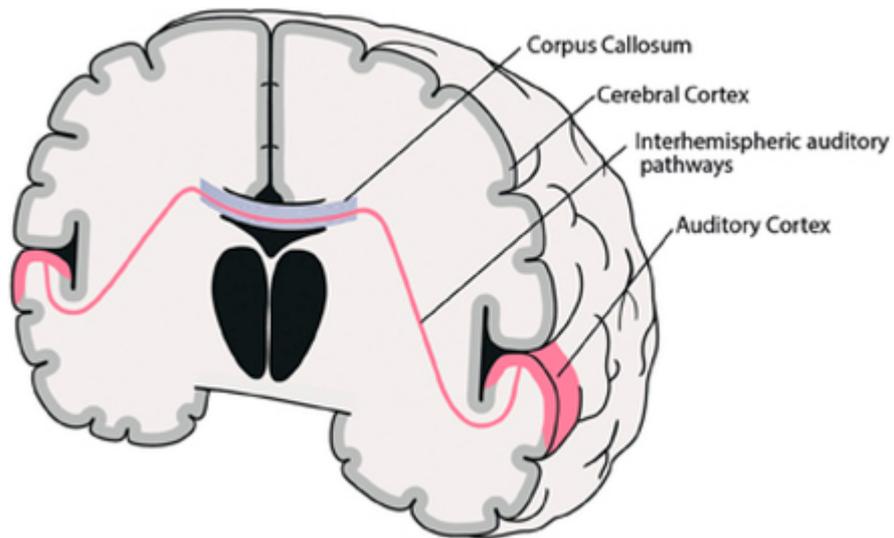
Une fois arrivée dans le thalamus, les informations sont redistribuées dans un cortex dédié à l'audition : le **cortex auditif**. Celui-ci est composé de deux morceaux : un cortex auditif primaire et un cortex auditif secondaire. Dans le cortex auditif primaire, chaque segment du cortex répond préférentiellement à une fréquence bien précise (ou du moins, un intervalle très petit autour de cette fréquence), comme dans la cochlée. Ce n'est que dans le cortex auditif secondaire que cette organisation disparaît. Pour le moment, les scientifiques n'en savent pas énormément sur le fonctionnement du cortex auditif, et débattent encore pour savoir comment sont codées les informations dans cette partie du cerveau.



Cortex auditif : carte sonore corticale.

Il faut noter que les signaux provenant d'une oreille sont dispersés dans les deux hémisphères, notamment par l'intermédiaire du corps calleux. Il existe des personnes qui ne peuvent percevoir de sons, à cause de

lésions au cerveau dans les aires auditives : ces lésions doivent être présentes aussi bien du côté gauche que du côté droit, les personnes n'ayant de lésions que d'un seul côté ne deviennent pas sourdes.

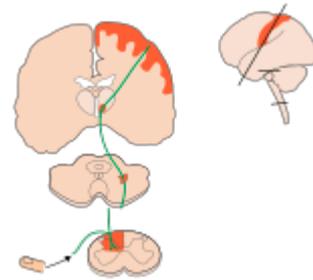


Voies auditives inter-hémisphériques.

Le toucher et la proprioception

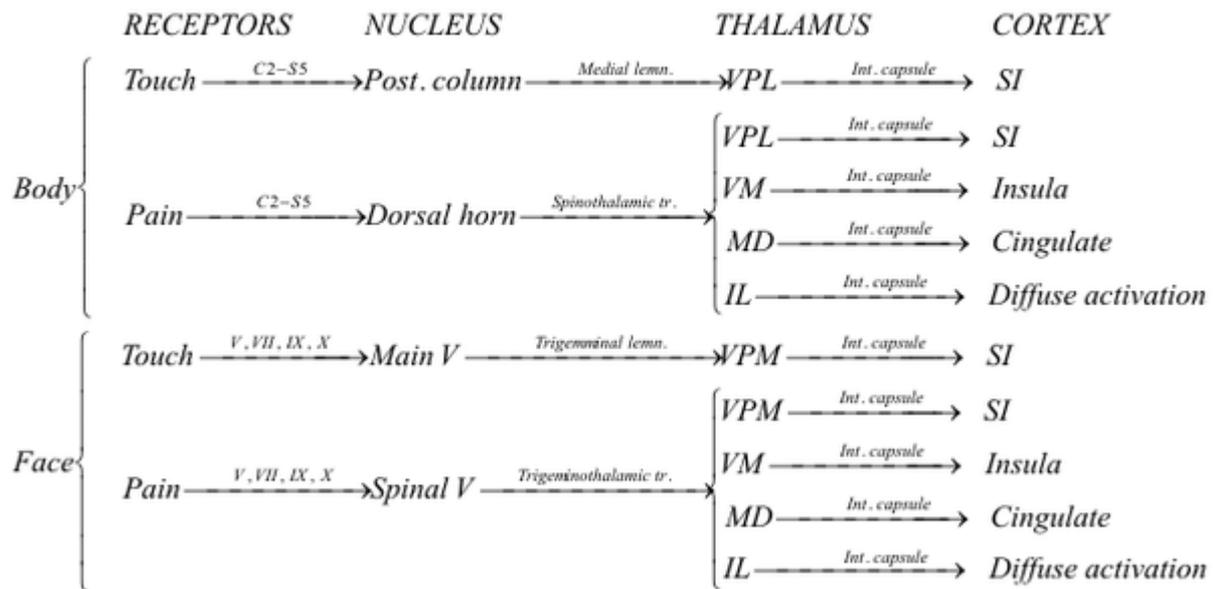
Le système **somesthésique** prend en charge le toucher et la proprioception (ce terme sera expliqué plus loin). Mais le toucher en question est un sens plus large que la définition du sens commun. Dans le langage courant, le toucher est considéré comme un sens unique ressenti par la peau. Mais la réalité est bien plus complexe ! En premier lieu, le toucher fait intervenir des perceptions très différentes, captées par des récepteurs différents et gérés par des zones différentes du cerveau. Par exemple, les sensations du toucher "usuel" ne comprennent pas la sensation de la douleur, ou encore les sensation de froid ou de chaud. Et pourtant, le toucher au sens médical regroupe ces différentes sensations. Le sens du toucher n'est donc pas unique, mais est en réalité un ensemble qui regroupe plusieurs sens différents : le toucher fin, la sensation de froid ou de chaud, la proprioception, l'équilibre, et les sensations douloureuses. De plus, les récepteurs du toucher sont localisés dans la peau, sur l'ensemble du corps, mais aussi à l'intérieur des muscles et des organes internes. Sans cela, on ne pourrait pas avoir mal au ventre ou aux dents, les accidents cardiaques ne causeraient aucune douleur et j'en passe ! Pour simplifier, on peut décomposer le toucher en trois sens distincts : un pour le toucher tactile (qui regroupe la sensation de pression, les vibrations, et le toucher fin), un autre pour la proprioception, et un autre pour la température, la douleur et le toucher grossier.

Le système somesthésique suit plus ou moins la subdivision précédente, avec des récepteurs spécialisés pour chaque sensation. Cependant, il n'est pas divisé en trois sous-systèmes, mais en deux systèmes de transmission. On distingue ainsi le **système épicrotique** et le **système thermo-algique**. Le premier est spécialisé dans la perception du toucher fin et de la proprioception, alors que le seconde prend en charge le toucher grossier et notamment la perception de la température et de la douleur. Ces deux systèmes sont composés de nerfs et d'axones/faisceaux distincts et séparés. Ils font aussi relai dans des noyaux distincts et sont gérés dans des aires cérébrales différentes. Par exemple, la douleur active l'insula, alors que les autres sensations activent surtout le cortex somesthésique. Pour faire simple, les deux systèmes naissent au niveau de neurones périphériques, liés aux récepteurs sensoriels. Ces neurones font synapse dans la moelle épinière, qui transmet les informations sensorielles dans deux voies : le système des colonnes dorsales pour le système épicrotique et le faisceau spino-thalamique pour le système thermo-algique. Les deux faisceaux font synapse sur le thalamus, dans des sections distinctes pour chaque voie. Enfin, le thalamus redistribue les informations sensorielles dans le cortex. Ce chapitre sera exclusivement dédié au système épicrotique, le système thermo-algique étant laissé au chapitre suivant.



Transfert du toucher des récepteurs du toucher vers le cortex sensoriel. On voit que le récepteur fait synapse dans la moelle épinière, fait relai dans le thalamus avant d'arriver au cortex sensoriel.

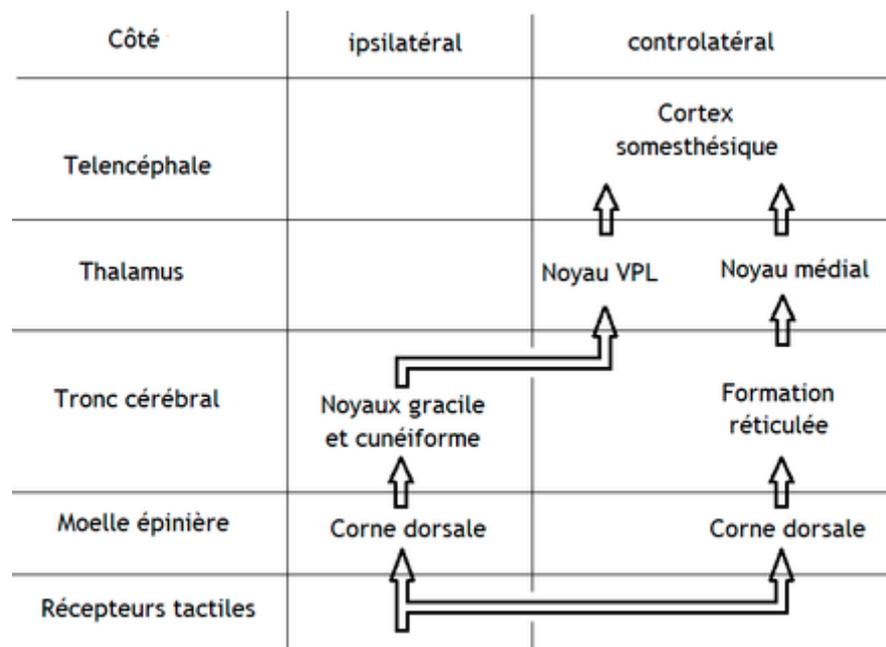
SENSORY PATHWAYS



Voies de transmission du toucher et de la douleur, aussi appelées voies épicritiques et thermoalgiques. On peut remarquer qu'il existe des faisceaux séparés pour la sensibilité du visage et du corps : nerfs crâniens d'un côté contre moelle épinière de l'autre.

Toucher fin : étirement, pression et vibrations

Le toucher fin est pris en charge par tout un système d'aires cérébrales bien localisées. En premier lieu, les sensations tactiles sont captées par des récepteurs tactiles, avant d'être envoyées vers le cerveau. Les neurones sensoriels du toucher fin émettent des axones soit vers la moelle épinière, soit vers des nerfs crâniens. La sensibilité du visage est transmise via le nerf trigéminal vers un noyau du pont cérébral du métencéphale : le noyau trigéminal. La transmission du toucher fin par la moelle épinière passe par ce qu'on appelle le **système des colonnes dorsales**. En second lieu, les cornes dorsales de la moelle épinière transmettent alors les sensations vers le tronc cérébral. Fait intéressant, on peut identifier deux voies de transmission, qui passent par des intermédiaires différents. La première voie est la voie ipsilatérale, qui reste du côté de la sensation avant d'entrer dans le thalamus, l'autre voie est la voie controlatérale, qui change de côté dans la moelle épinière. Au sortir de la moelle épinière, les neurones responsables de la sensibilité du haut du corps font synapse sur le noyau cunéiforme. Pour le bas du corps, la synapse se fait dans le noyau gracile, juste à côté du noyau cunéiforme. Enfin, dernière étape, le tronc cérébral envoie ensuite ces sensations dans le thalamus, qui lui-même envoie celles-ci vers le cortex somesthésique primaire (le cortex tactile, pour simplifier).



Anatomie du système somesthésique

Récepteurs sensoriels

Les récepteurs sensoriels du toucher fin, les **mécanorécepteurs**, sont au nombre de six :

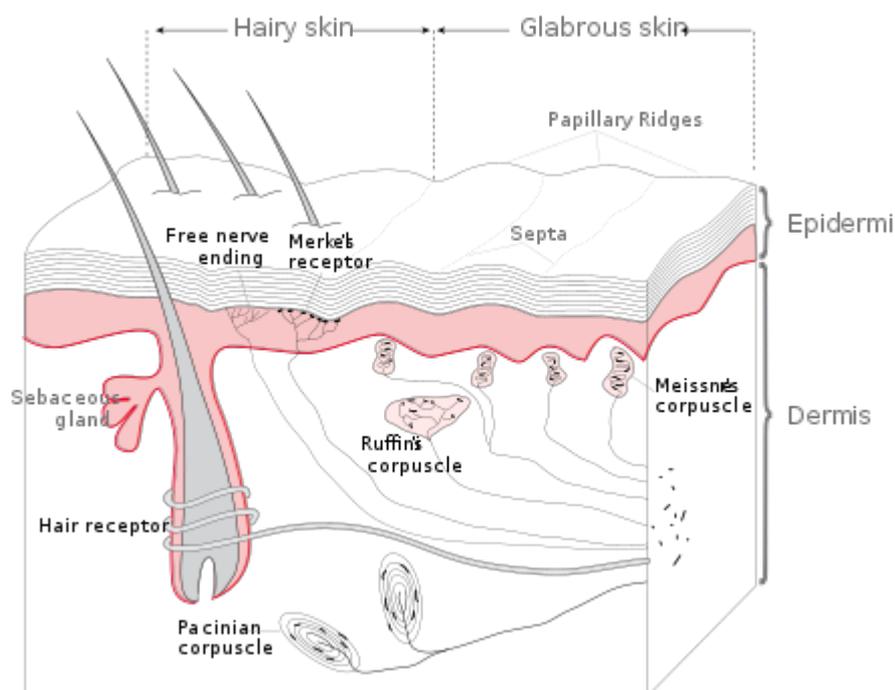
- les **corpuscules de Paccini** ;
- les **corpuscules de Ruffini** ;
- les **corpuscules de Merkel** ;
- les **corpuscules de Meissner** ;
- les **plaques du toucher**, nettement moins connus que les autres ;
- les **récepteurs du follicule pileux**, capteurs de douleur sous les cheveux.

Classification et fonction

Les différences entre ces récepteurs sont nombreuses. La première d'entre elle tient au type de sensation captées par le récepteur : toucher fin, pression ou vibrations. La seconde est leur vitesse d'adaptation : certains sont des récepteurs phasiques, alors que les autres sont toniques. Cette distinction entre récepteurs phasiques et toniques est primordiale pour la fonction de chaque récepteur. Les récepteurs phasiques, à adaptation lente, mesurent la durée du toucher. Par contre, les récepteurs toniques, à adaptation rapide, mesurent les variations de pression ou du toucher. Il faut noter que pour les vibrations, les récepteurs sont systématiquement toniques, les vibrations étant un stimulus variable par nature. Ces caractéristiques font que chaque récepteur est spécialisé dans un type de perception bien précis. Les récepteurs de Merkel sont spécialisés dans la perception de la forme et de la texture. Les corpuscules de Meissner se charge de la détection du mouvement et de la saisie. Les corpuscules de Ruffini détectent la forme de la main et guide la direction des déplacements. Ils sont sensibles à l'étirement. Enfin, les corpuscules de Paccini détectent les vibrations rapides.

Type de sensibilité	Récepteur tactile	Vitesse d'adaptation
Pression	Terminaisons de Riffini	Rapide
	Disques de Merkel	Lente
	Disques tactiles	Lente
Toucher	Follicules pileux	Lente
	Corpuscules de Meissner	Rapide
Vibration	Corpuscules de Paccini	Rapide

Localisation dans la peau



Localisation des différents capteurs tactiles.

Certains récepteurs sont localisés dans le derme, d'autres dans l'hypoderme, ou encore dans l'épiderme. On peut aussi noter que certaines récepteurs ne se trouvent que sur la peau glabre, alors que d'autres ne sont localisés que sur la peau poilue. Il va de soi que les récepteurs des follicules pileux ne se trouvent que sur la peau poilue ! Mais il en est aussi de même pour les récepteurs de Merkel. Pour le dire autrement, les récepteurs de l'épiderme ne se trouvent que sur la peau poilue, les autres récepteurs se trouvant autant sur la peau poilue que sur la peau glabre.

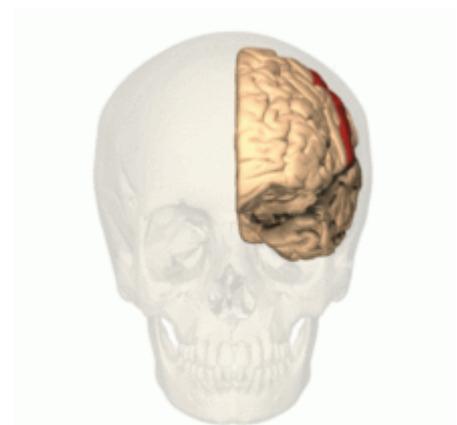
Récepteur tactile	Vitesse d'adaptation
Terminaisons de Riffini	Derme
Disques de Merkel	Épiderme
Disques tactiles	Épiderme
Follicules pileux	Épiderme
Corpuscules de Meissner	Derme
Corpuscules de Paccini	Hypoderme

Répartition sur le corps

Ces récepteurs sont localisés sur la majorité du corps, dans la peau. Certaines zones du corps sont plus riches en récepteurs que les autres, ce qui induit des différences de sensibilité. C'est ainsi que les récepteurs sont plus rares dans le dos, une zone moins sensible que les autres. Les zones les plus riches en récepteurs tactiles sont les mains, et notamment les doigts. Les doigts de la main sont d'ailleurs parmi les zones les plus sensibles de tout le corps. Il faut dire que les sensations de toucher fin se rencontrent le plus souvent au niveau des doigts, quand on saisit un objet ou que l'on passe notre doigt sur une surface. Dans la plupart des cas, ces sensations permettent de reconnaître un objet tenu en main sans trop de difficultés, sauf chez certains patients atteints d'agnosies somesthésiques.

Le cortex somesthésique

Ces noyaux émettent tous vers le thalamus, qui lui-même sert de relai vers une portion du cortex pariétal : le **cortex somesthésique primaire**. Par la suite, ces informations sont transmises au cortex **somesthésique secondaire**, puis à l'hippocampe ou à l'amygdale. Le cortex somesthésique est responsable de la perception du toucher et de l'intégration des sensations tactiles en un tout unifié. Des lésions dans cette zone du cerveau causent généralement des astéréognosies, à savoir une incapacité à reconnaître des objets cachés en les touchant. Ce cortex est composé de quatre aires, sobrement nommées 1, 2, 3a, 3b. Seules les aires 3b et 1 répondent à des stimulus tactiles ou douloureux cutanés, alors que les autres répondent plus à la proprioception ou à un mélange entre stimulus tactiles et proprioceptifs. Les aires numéro 3b, 3a, et 1 émettent des axones en direction d'un cortex somesthésique secondaire, localisé dans le cortex pariétal. Celui-ci émet des axones vers l'hippocampe et l'amygdale, ce qui lui permet certainement de jouer un rôle dans la mémorisation des sensations et la sensation de douleur. Par contre, l'aire 2 projette des axones vers les cortex moteurs, les axones faisant relai dans deux aires du cortex pariétal.

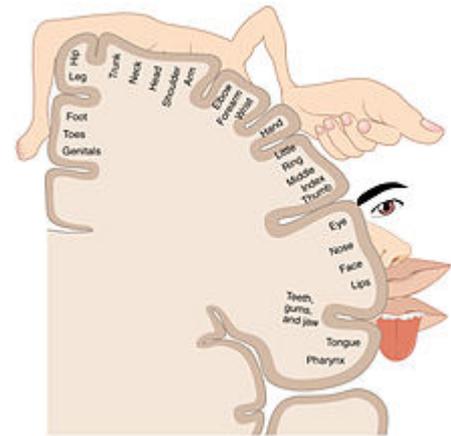


Cortex somesthésique primaire.

Dans les années 1940, le chirurgien Wilder Penfield et le neurologue Herbert ont stimulé électriquement certaines portions du cortex lors d'opérations à cerveau ouvert, afin de voir quelle portion du cerveau servait à quoi (le but est de diminuer les dommages causés par la chirurgie). La stimulation du cortex

somesthésique cause des sensations tactiles semblables à la douleur ou au toucher : une stimulation du cerveau gauche cause des sensations qui semblent provenir de la partie droite du corps, et inversement.

Fait intéressant, les chercheurs ont rapidement remarqué qu'il y avait une relation entre une portion du cortex somesthésique et la portion du corps d'où semble provenir la sensation. Ainsi, la stimulation de telle partie du cortex somesthésique donne l'illusion d'une sensation sur la main, telle autre forme une sensation sur le dos, etc. Mais la taille d'une portion du cortex dédiée à une partie du corps ne dépend pas de la taille de cette partie : la zone de cortex dédiée à la main a une taille largement supérieure à celle dédiée au dos. Il semblerait que les portions du corps qui prennent le plus de place dans le cortex sont celles où il y a beaucoup de mécanorécepteurs.



Relation entre partie du corps et du cortex somesthésique.

Des expériences ont montré que cette carte du corps peut se réorganiser avec l'expérience. Par exemple, si on sectionne certains nerfs d'un singe, certaines portions du corps n'enverront plus de sensation au cerveau : une portion du cortex somesthésique sera donc inactive. Mais avec le temps, cette zone se réorganisera de manière à réagir aux stimulus tactiles provenant d'autres zones du corps. Prenons l'exemple d'un singe ou humain qui a perdu un doigt : la zone du cortex dédiée à ce doigt finira par se reconfigurer pour prendre en charge les doigts voisins. Cette plasticité du cerveau peut aussi s'observer quand un animal ou humain est entraîné à utiliser une portion bien précise de son corps.

Proprioception

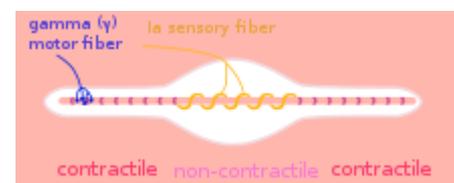
La proprioception est la sensation qui permet de connaître à tout moment :

- la position des muscles dans l'espace ;
- la longueur des muscles ;
- la tension des muscles.

Récepteurs proprioceptifs

Il existe deux types de récepteurs proprioceptifs, ou **propriocepteurs**. Le premier type de propriocepteur est localisé dans les muscles. Pour rappel, un muscle est composé de cellules aussi longues que le muscle qui servent à contracter le muscle : les fibres musculaires. Il existe quelques regroupements de quatre à huit fibres musculaires qui servent de propriocepteurs : ce sont des **fuseaux neuromusculaires**.

Les axones des neurones sensoriels proprioceptifs font synapse sur ces fuseaux neuromusculaires. Quand le muscle s'allonge, ces fuseaux font de même : cela active des canaux ioniques sensibles à l'étirement, déclenchant des potentiels d'action dans les neurones sensoriels proprioceptifs. En clair, ces fuseaux neuromusculaires émettent des potentiels d'action quand le muscle s'étire. Les axones, ou

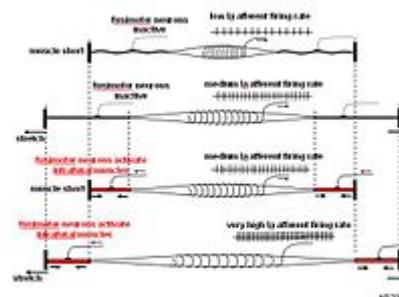


Fuseaux neuromusculaires.

fibres, des neurones sensoriels proprioceptifs peuvent se classer en deux types : un premier type sensibles aux variations de longueur du muscle, et un autre qui émet des potentiels d'action quand le muscle a une longueur bien précise. Les premières fibres renseignent sur la vitesse et la direction du mouvement, alors que les autres renseignent sur la position des muscles. En plus des fuseaux neuromusculaires, il existe des propriocepteurs tendineux, c.a.d localisés dans les tendons, appelés **organes tendineux de Golgi**. Ils réagissent à la tension du muscle. Il existe aussi des récepteurs dans les articulations : les **propriocepteurs articulaires**.

Système vestibulocérébelleux

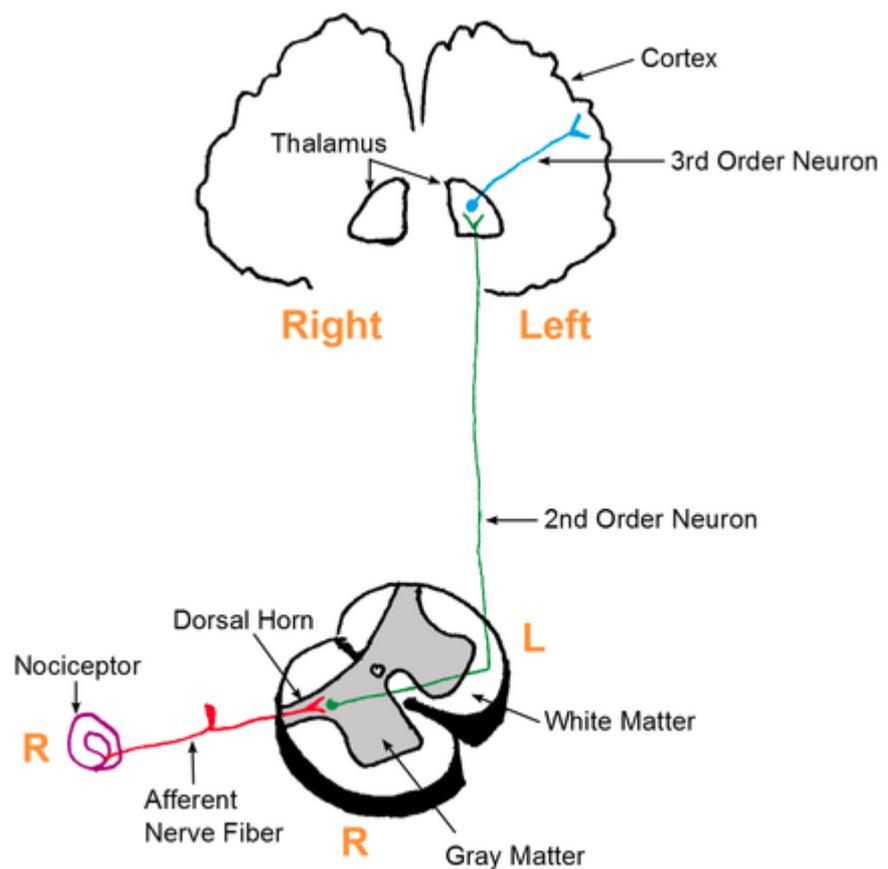
Pour le haut du corps, les axones des neurones sensoriels vont directement se connecter sur le cerveau, sans relai dans un quelconque noyau de la moelle épinière. Pour le visage, ces neurones sont localisés dans le **noyau mésencéphalique du trijumeau**, et sont donc déjà dans le cerveau. Pour le bas du corps, les neurones sensoriels de la proprioception font synapse sur un noyau de la moelle épinière : le **noyau de Clarke**. Les axones de ces neurones remontent ensuite dans la moelle épinière, et forment un faisceau d'axone : le système vestibulocérébelleux. Une partie fait synapse dans le vestibulocervelet, tandis que l'autre fait synapse dans le thalamus avant d'être redistribué vers le cortex somesthésique. Il faut cependant noter que certains neurones sensoriels proprioceptifs interviennent dans de nombreux réflexes. Ces neurones se connectent directement sur la matière grise de la moelle épinière, dans les colonnes dorsales.



Fuseaux neuromusculaires.

La douleur et la perception de la température

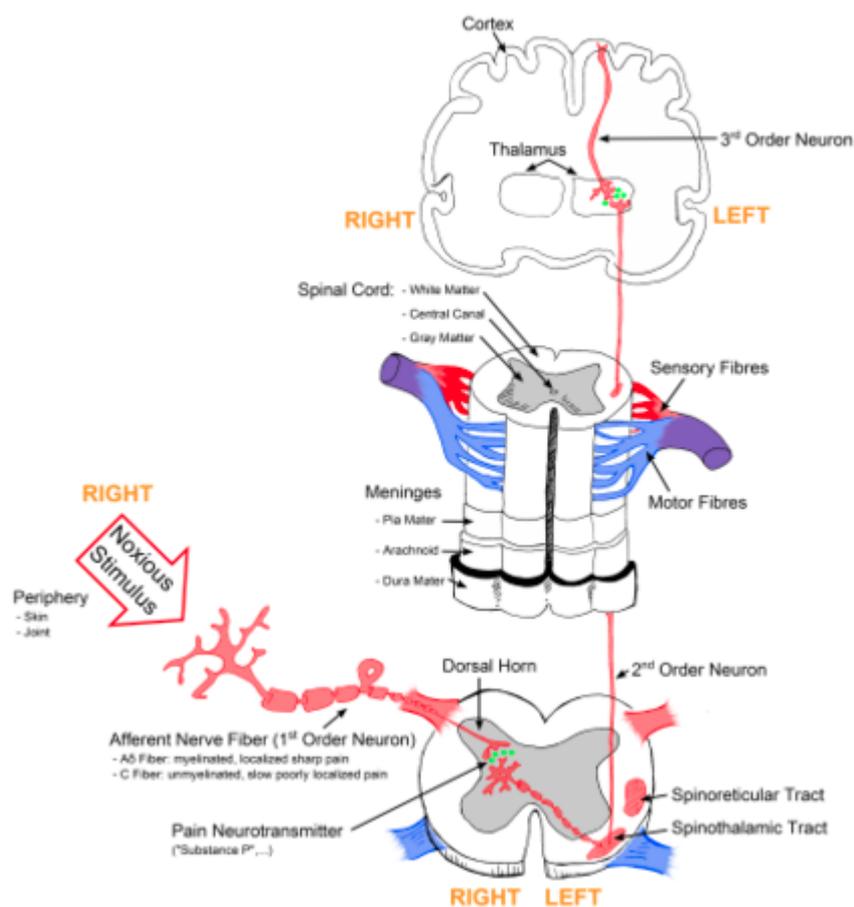
On a vu dans le chapitre précédent que le sens du toucher n'est pas un sens unique, mais une collection de sens distincts, gérés par deux systèmes distincts. On a ainsi appris la différence entre système épicrotique, qui gère la sensibilité tactile et la proprioception, et le système thermo-algique pour les sensation douloureuses et pour la température. Après avoir abordé le système épicrotique dans le chapitre précédent, nous allons aborder le système thermo-algique dans ce présent chapitre. La douleur et la sensation de chaleur ou de froid sont des sens distincts dans le sens où les récepteurs sensoriels de la douleur et de la température sont différents. Mais ces deux modalités sensorielles passent par le même système d'axones dans la moelle épinière, aussi je me permets de les regrouper dans ce chapitre, pour simplifier les explications. De plus, peu de choses sont connues sur les récepteurs du chaud et du froid, ainsi que ceux du toucher grossier, ce qui fait qu'ils seront peu abordés.



Système antérolatéral.

Pour résumer, la transmission de ces trois sensations passent par un système relativement simple, assez similaire au système épicrotique des sensations tactiles. Les récepteurs de ces sensations font synapse dans la moelle épinière, qui fait elle-même synapse dans le thalamus, qui fait lui-même synapse sur le cortex cérébral. En premier lieu, les axones des récepteurs de la douleur, du toucher grossier, et de la température font synapse dans la moelle épinière. Elles font d'abord synapse dans les cornes dorsales ipsilatérales, sur

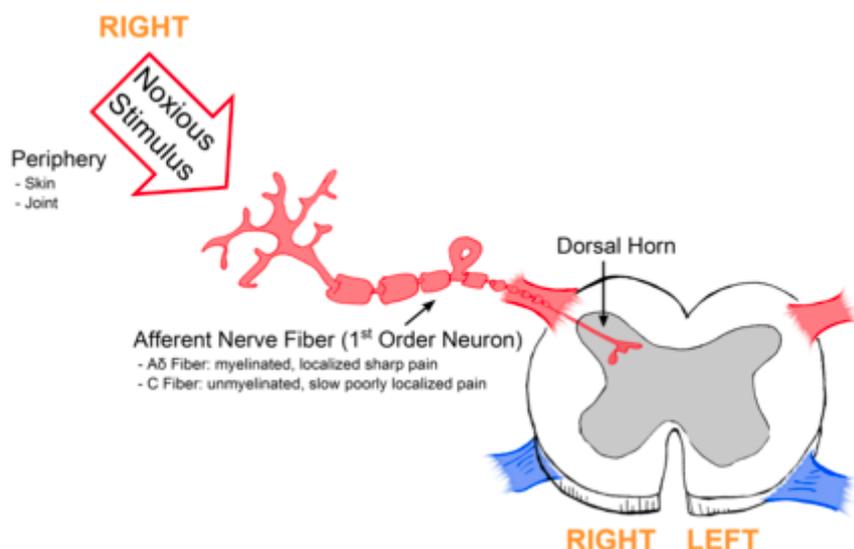
un interneurone. Celui-ci émet un axone qui remontera vers le thalamus dans le **système antérolatéral**, divisé en faisceau spinothalamique et réticulospinal. Il faut noter que le système antérolatéral est situé du côté controlatéral de la sensation. Une partie des axones arrivera dans le cortex somesthésique, tandis que le reste fera synapse sur des structures assez variées : colliculus supérieur, amygdale, hippocampe, formation réticulaire, cortex cingulaire antérieur et cortex insulaire. Dans le cas de la douleur, le cortex somesthésique s'occupe de reconnaître la localisation de la douleur, son intensité, et sa nature. Pour le reste des axones, ils se dirigent vers des aires cérébrales qui se chargent de donner à la douleur sa charge émotionnelle.



Voies du système antérolatéral.

Nocicepteurs

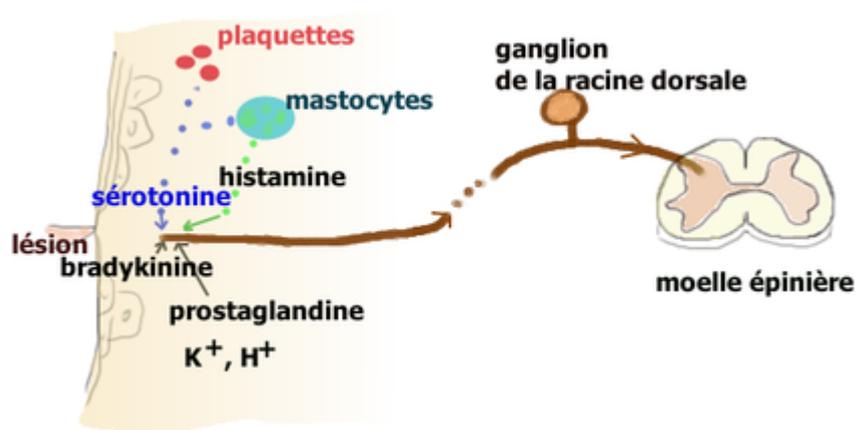
Les récepteurs sensoriels de la douleur sont ce qu'on appelle des **nocicepteurs**. Ceux-ci sont des terminaisons nerveuses libres, ce qui signifie (pour rappel) qu'ils sont formés par la division d'un axone sous la peau ou dans le muscle. Ils forment ainsi une sorte d'arbre axonal dispersé dans la peau ou le muscle. Vu que ces nocicepteurs sont des morceaux d'axones, on leur donne parfois le terme de fibres. Cet axone finit sa course dans la moelle épinière, dans les cornes dorsales.



Nocicepteurs et moelle épinière.

Stimulus nociceptifs chimiques

Certains nocicepteurs captent des substances chimiques qui sont libérées suite à un stimulus douloureux. Ces substances vont exciter les nocicepteurs, qui vont traduire cette perception en potentiels d'action. Certaines sont produites et libérées par les cellules quand elles sont endommagées. D'autres sont simplement présentes dans le sang, et sont libérées dans la peau suite à une hémorragie. C'est le cas de la sérotonine, présente dans les globules rouges, ou de la bradykinine. Enfin, d'autres sont libérées suite à une inflammation, comme l'histamine ou les prostaglandines. L'inflammation va libérer des prostaglandines et de l'histamine, avec potentiellement d'autres substances moins connues. Certains médicaments ont un effet agoniste ou antagoniste sur les prostaglandines et/ou l'histamine. Ils ont donc un effet sur les douleurs inflammatoires, mais guère plus. C'est notamment le cas de l'aspirine et des autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens, qui inhibent l'enzyme cyclogénase impliquée dans la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition réduit la production des prostaglandines, ce qui limite l'effet douloureux des inflammations.



Neurone nociceptif

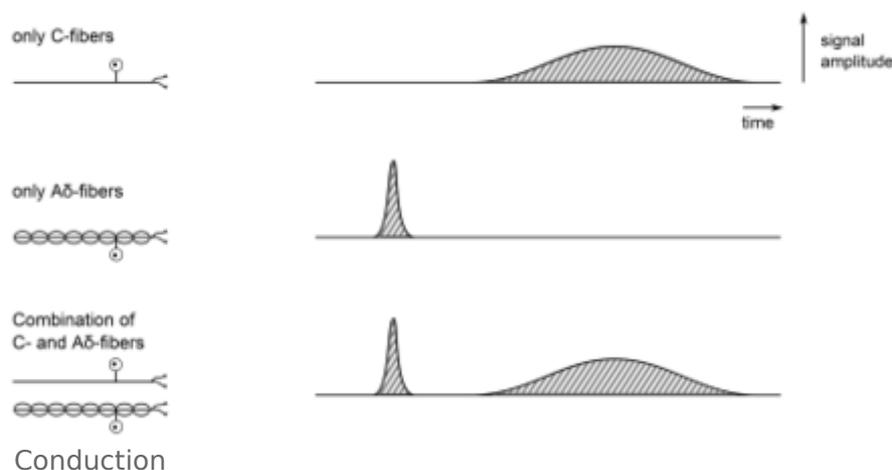
Types de nocicepteurs

Vu que ces récepteurs sont de simples axones, la vitesse de perception de la douleur dépend en partie de leur diamètre, ainsi que de la présence d'une gaine de myéline. La vitesse de perception permet typiquement de distinguer les récepteurs qui causent une douleur rapide et ceux qui causent une douleur d'apparition lente. Les récepteurs rapides causent une douleur vive, rapide : cela va de simples picotements à des douleurs plus aiguës. Les récepteurs lents ressentent plus des douleurs sourdes, lourdes, durables. Ces récepteurs sont sensibles soit à des stimulus mécaniques (écrasement, fortes pressions, coupures), soit à des stimulus thermiques de grandes intensité (chaleur intense ou froid extrême). Mais ces récepteurs ne sont pas les récepteurs mécaniques ou thermiques habituels. Dans les grandes lignes, on peut identifier trois catégories de nocicepteurs.

Typiquement, les nocicepteurs se classent en trois types, selon leur diamètre ou la présence d'une gaine de myéline.

	Fibres $\alpha\beta$	Fibres $\alpha\Omega$	Fibres C
Localisation	Peau	Peau	Peau, muscles, organes
Diamètre	6 à 12 μm	1 à 5 μm	0.2 à 1.5 μm
Myélinisée	Oui	Oui	Non
Stimulus perçus	Toucher grossier, proprioception	Température et douleur rapide	Douleur lente

Les récepteurs myélinisés, de gros diamètre, transmettent rapidement leurs potentiels d'action. Ce sont donc des récepteurs pour les douleurs rapides. A l'inverse, les fibres C, non-myélinisées et de petite taille, captent les douleurs d'apparition lente.



Contrôle de la sensibilité à la douleur

La sensibilité à la douleur dépend de l'intégrité et du fonctionnement des voies de transmission vues précédemment. Or, leur sensibilité est réglable, ce qui permet de moduler l'intensité de la douleur perçue. Ce contrôle de la douleur est pris en charge par trois mécanismes :

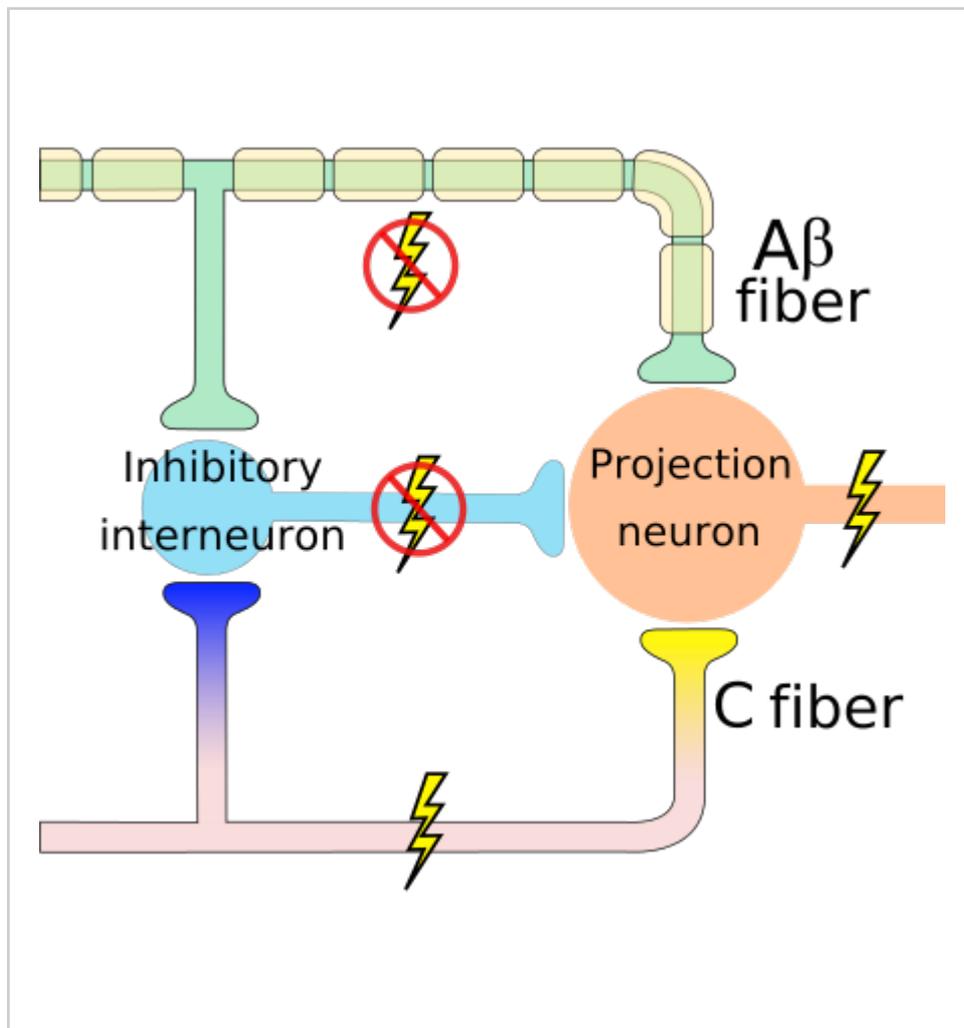
- un mécanisme localisé dans la moelle épinière ;
- une modulation des voies spinales par le cerveau ;
- et des mécanismes de modulation localisés dans le cerveau.

Mécanismes purement spinaux

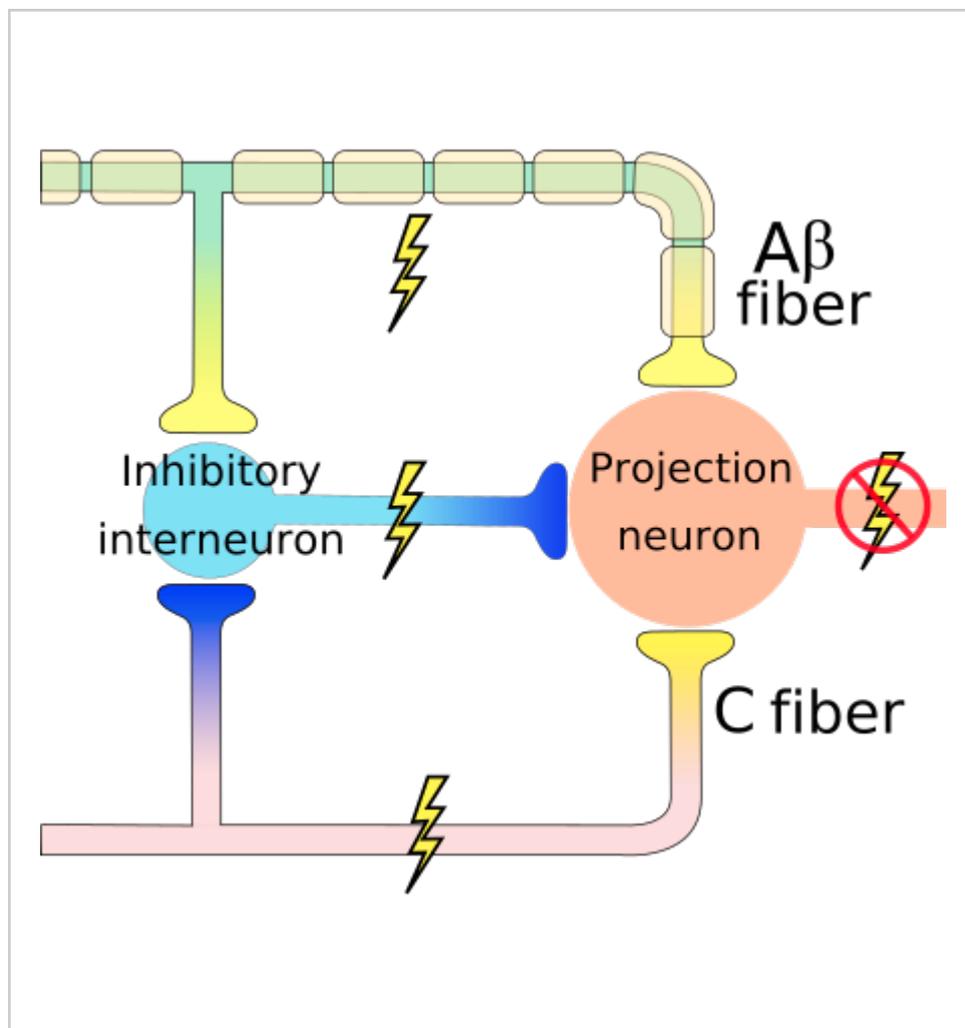
Les neurones du système antérolatéral ne sont pas que de simples relais vers le thalamus : leur sensibilité à la douleur est réglable. Il se trouve que les mécanorécepteurs tactiles s'occupent de ce réglage de la transmission douloureuse. Cela permet de régler la sensibilité à la douleur d'une zone en fonction des autres sensations tactiles perçues. Ainsi, une sensation tactile quelconque sur une zone de peau diminue la sensibilité à la douleur sur cette zone. Cela explique que frotter vivement une zone douloureuse diminue la douleur ressentie. Cette observation a donné naissance à la théorie du **gate control**, qui explique pourquoi des stimulus non-douloureux "ferment la porte" aux stimulus douloureux, les atténuent.

Ce réglage est réalisé en partie par des neurones inhibiteurs, qui font synapse sur le système antérolatéral. Ces neurones, de par leur caractère inhibiteur, diminuent la douleur quand ils sont activés. Ces neurones sont commandés en majorité par les mécanorécepteurs du toucher fin. Ceux-ci font synapse sur les interneurones inhibiteurs, qui font eux-même synapse sur le système antérolatéral. Il faut aussi signaler que les mécanorécepteurs font aussi synapse directement sur les neurones du système antérolatéral, cette synapse étant inhibitrice.

Le schéma suivant illustre le circuit complet. Les fibres C sont les nerfs de la douleur, formés d'axones de nocicepteurs. Les fibres alpha et beta sont les axones des sensations tactiles. On voit que ces deux fibres font synapse sur le neurone de projection, neurone du système antérolatéral. Mais là où les fibres de la douleur vont exciter le neurone de projection, les fibres tactiles vont l'inhiber. On voit aussi la présence d'un interneurone inhibiteur. Les fibres tactiles alpha et beta ont une connexion excitatrice avec ce neurone inhibiteur, alors que les fibres de la douleur vont l'inhiber. On voit que sans transmission tactile concurrente, les sensations douloureuses vont exciter le neurone de projection, qui transmettra le signal douloureux. La transmission n'est pas inhibée, vu que le neurone inhibiteur est lui-même inhibé. Par contre, une sensation tactile concurrente va réduire l'activité du neurone de projection, aussi bien directement que par l'intermédiaire du neurone inhibiteur.



Transmission de la douleur sans une sensation tactile concurrente.



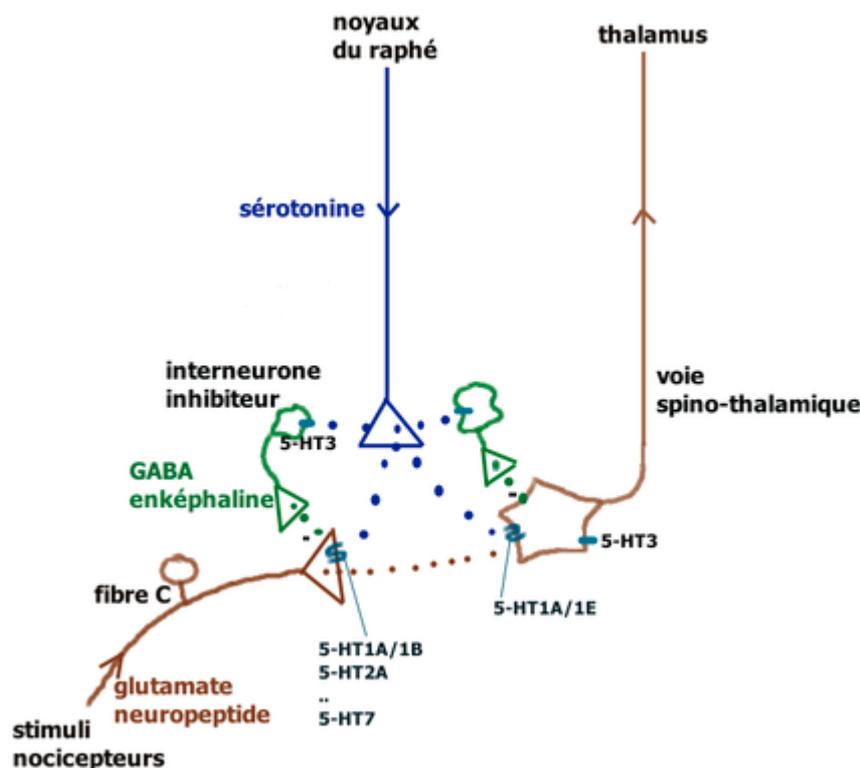
Transmission de la douleur avec une sensation tactile concurrente.

Il faut noter que l'inhibition est d'origine GABAergique. L'interneurone inhibiteur, ainsi que les fibres tactiles, émettent essentiellement du GABA, neurone transmetteur inhibiteur par excellence. Cela explique l'effet analgésique des GABAergiques et des agonistes du GABA. Certains médicaments GABAergiques sont ainsi utilisés comme analgésiques : c'est le cas de la gabapentine, un antiépileptique utilisé pour soigner les douleurs neuropathiques de l'adulte.

Contrôle descendant de la douleur

D'autres neurones inhibiteurs de la douleur sont localisés dans le cerveau, dans la formation réticulaire, le locus coeruleus et le noyau parabrachial. Ils émettent un ensemble d'axones inhibiteurs vers le système antérolatéral. Cet ensemble d'axones porte le nom de **voies descendantes de la douleur**. La première aire cérébrale impliquée dans le contrôle descendant de la douleur a été la Substance Grise Péri Aqueducale, abrégée SGPA. Dans les années 70, il est apparu que sa stimulation artificielle avait un effet analgésique assez important chez le rat. Chose assez intéressante, cette observation a eu des implications thérapeutiques. Chez certains patients atteints de douleur chronique, on peut placer des électrodes dans la SGPA, afin de stimuler en permanence cette aire cérébrale. Cela diminue la douleur de ces patients, sans que les autres sensations ne soient affectées. De manière générale, la formation réticulée émet des

éférences modulatrices vers la moelle épinière, via le faisceau réticulospinal. Une bonne partie du contrôle descendant provient des noyaux du Raphé présents dans la moelle allongée (bulbe rachidien).

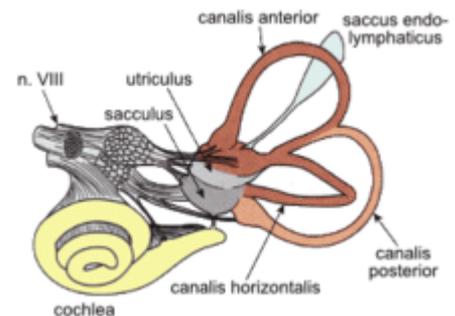


Nociception corne dorsale

Ces voies descendantes utilisent tout une gamme de neurotransmetteurs. La plupart sont similaires à la morphine : endorphines, enképhalines, et dynorphines. Ce qui explique l'effet analgésique de ces substances, ou des substances dérivées comme la morphine et autres opioïdes. Mais outre ces neurotransmetteurs opiacés, les voies descendantes sont sensibles aux monoamines, comme la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline. L'action analgésique des sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques est plus subtile que l'action des opiacés. Néanmoins, les médicaments antidépresseurs et neuroleptiques qui agissent sur les monoamines ont bel et bien un effet analgésique léger.

L'équilibroception

Le sens de l'équilibre est un sens comme un autre : l'être humain dispose de capteurs sensoriels et de neurones spécialisés dans la perception de l'équilibre. Grâce à eux, nous sommes capables de savoir si nous tombons, si nous sommes à la verticale, ou si notre tête est penchée. Ce sens de l'équilibre, aussi appelé **équilibroception**, capte la direction de la gravité et de l'accélération de la tête. La perception de la gravité est importante pour l'équilibre, le maintien de la posture. Idem pour l'accélération de la tête, qui permet de garder l'équilibre quand on se déplace ou quand la tête bouge. Nous regrouperons ces deux sensations sous le terme de sensations vestibulaires, afin de simplifier le propos. La portion de l'oreille interne qui s'occupe de ces sensations porte le nom de **système vestibulaire**, nom qui sera utilisé dans la suite de ce cours. Celui-ci contient des cellules dédiées à l'équilibroception, similaires aux cellules ciliées de l'audition.



Système vestibulaire.

Le système vestibulaire

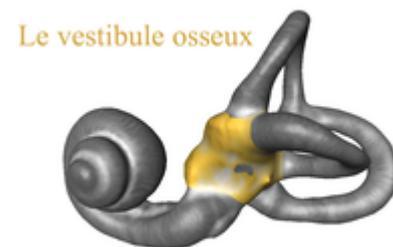
Dans le chapitre sur l'audition, nous avons vu que l'oreille interne est composée :

- de canaux semi-circulaires, qui détectent les accélérations de la tête ;
- d'un vestibule, qui détecte la verticale ;
- d'une cochlée auditive, en forme de colimaçon.

Vestibule

Dans ce qui va suivre, nous allons nous intéresser au vestibule. Celui-ci contient deux cavités : l'urticule et la sacule. Ceux-ci servent à mesurer la position par rapport à la verticale, ainsi que les accélérations linéaires (sans rotations) de la tête. Ces deux cavités sont tapissées de cellules de soutien, ainsi que de cellules ciliées qui captent la verticale et l'accélération de la tête. Ces cellules ciliées sont presque identiques aux cellules ciliées de l'audition, les différences étant vraiment très subtiles, et concernent leur activité électrique spontanée. Au-dessus de cette couche de cellules ciliées, on trouve une couche de gélatine sur laquelle on trouve des cristaux de carbonate de calcium (les otolithes).

Les cristaux otolithes sont relativement lourds, et pèsent sur la membrane. Si on penche la tête, ces cristaux vont se rapprocher du sol et emporter la gélatine, tirant sur les cils des cellules ciliées : des canaux ioniques s'ouvrent sur ces cils et peuvent déclencher des potentiels d'action. La même chose se produit quand la tête accélère sans tourner : les cristaux sont laissés en arrière à cause de leur inertie, ce qui fait



Vestibule

qu'ils tirent sur la gélatine.

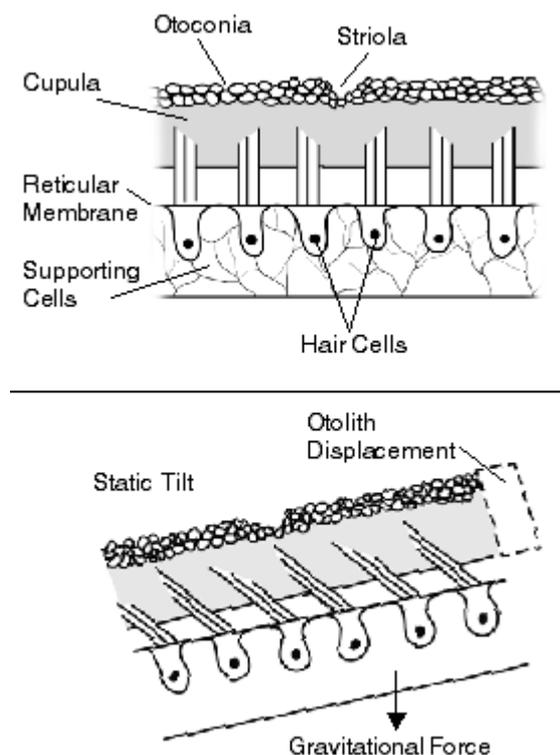
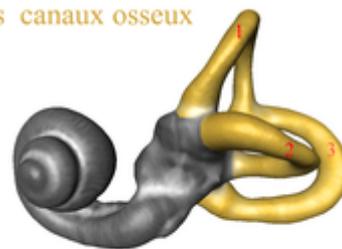


Illustration de la transduction de la gravité en potentiel d'action.

Canaux semicirculaires

La détection des accélérations liées aux rotations de la tête a lieu dans les canaux semicirculaires. Il en existe trois, qui sont tous perpendiculaires les uns les autres : on a ainsi un canal pour l'axe x, un autre pour l'axe y, et un dernier pour l'axe z. On trouve une sorte de barrière flexible à une extrémité de chaque canal, cette barrière ne pouvant pas être traversée par le liquide contenu dans les canaux. Cette barrière, l'ampoule, est composée d'une masse de gélatine dans laquelle on trouve les cils des cellules ciliées. Lorsqu'on tourne la tête, le liquide contenu dans les canaux semicirculaires s'écrase contre l'ampoule ou s'éloigne de celle-ci. Cette compression ou décompression de l'ampoule va ainsi emporter avec elle l'ampoule, déformant les cils des cellules ciliées.

Les canaux osseux



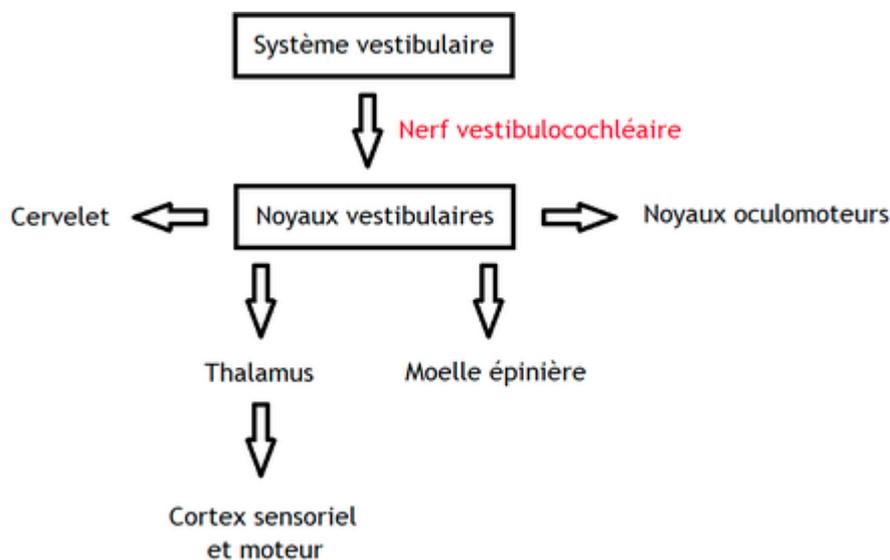
Canaux osseux

Les noyaux vestibulaires et les voies centrales

Les informations équilibroceptives sortent du système vestibulaire par un nerf : le nerf vestibulaire. Celui-ci fusionne avec le nerf auditif pour former le septième nerf crânien : le **nerf vestibulocochléaire**. Celui-ci fait synapse dans les noyaux vestibulaires cités plus haut. Ceux-ci ne sont pas qu'un point de relai du nerf vestibulocochléaire : ce sont de véritables centres d'intégration qui traitent les informations

équilibroceptives. En plus de recevoir les sensations équilibroceptives, ces noyaux reçoivent des afférences des voies visuelles et proprioceptives. Les informations visuelles sont donc intégrées avec les sensations visuelles et proprioceptives pour donner des informations assez abstraites. Il existe en tout huit noyaux, quatre noyaux de chaque côté : quatre noyaux du côté gauche et quatre du côté droit.

Les neurones du système vestibulaire font synapse sur des noyaux dans le mésencéphale et le métencéphale, qui portent le noms de **noyaux vestibulaires**. Ces noyaux vont traiter les informations vestibulaires et envoyer leur résultat dans plusieurs voies séparées, certaines étant des voies réflexes. La première voie fait relai dans le thalamus, qui redirige les sensations vestibulaires vers diverses sections du cortex, préférentiellement dans le cortex pariétal (plus précisément dans le cortex somesthésique). Le cortex pariétal traite la sensation de la posture, bien qu'il s'occupe de beaucoup d'autres sensations (douleur, toucher, et autres) : nous l'aborderons donc ailleurs dans ce cours. Une seconde voie fait synapse dans le cervelet, une structure purement motrice, qui s'occupe de contrôler effectivement le maintien de l'équilibre. Son atteinte entraîne des troubles moteurs, non-limités à l'équilibre. Cela explique qu'un chapitre sera dédié au cervelet dans la section sur la motricité et que nous n'aborderons pas cette structure ici. La troisième voie fait synapse sur les noyaux moteurs qui commandent les mouvements de yeux, ou **noyaux oculomoteurs**. Cette voie explique certains réflexes qui permettent de conserver la direction du regard quand on bouge la tête. Enfin, une quatrième voie fait synapse dans la moelle épinière. Elle sert elle aussi de voie réflexe pour le maintien de la posture, afin de contrôler celle-ci plus rapidement que ne le peuvent les autres voies passant par le cortex ou le cervelet.



Voies de l'équilibroception

Ces noyaux vestibulaires envoient leurs informations vers la moelle épinière, le cervelet, le cortex via le thalamus et divers noyaux du mésencéphale et du métencéphale. Les voies vers les noyaux mésencéphaliques et la moelle épinière sont des circuits réflexes, utilisés pour maintenir la direction du regard et la posture lors des mouvements de la tête. Les réflexes les plus connus sont les réflexes vestibulo-oculaire, vestibulocervical et vestibulospinal, que nous allons aborder dans ce qui suit. Le réflex vestibulo-oculaire est celui de la voie entre noyaux vestibulaires et noyaux oculomoteurs, qui commandent les muscles des yeux. Les réflexes vestibulospinaux proviennent de la voie qui relie noyaux vestibulaires et moelle épinière. Les autres voies réflexe relient les noyaux vestibulaires avec les noyaux du tractus solitaire, l'area postrema (l'aire du vomissement), le noyau du nerf vague, le noyau parabrachial et

quelques autres noyaux.

Le réflexe oculomoteur

Quand vous bougez la tête, la direction de votre regard reste stable. Si vous regardez une cible immobile, et que vous tournez ou bougez la tête, votre regard pointera toujours vers la même cible à tout moment. C'est un réflexe automatique, le réflexe vestibulo-oculaire. Pour faire simple, ce circuit réflexe commence dans les noyaux vestibulaires, qui sont un simple relai sensoriel vers les voies motrices. Chacun d'entre eux fait synapse sur un noyau abducens, qui commande les mouvements des yeux. Celui-ci, en réponse à la détection des mouvements de la tête, va commander un mouvement des yeux en sens inverse. Pour cela, il envoie un signal aux muscles qui font tourner les deux yeux dans le sens désiré. Il envoie aussi un signal qui inhibe les mouvements des deux yeux dans le sens opposé : ce signal est l'inverse du signal exciteur, l'inversion ayant lieu dans le noyau oculomoteur.

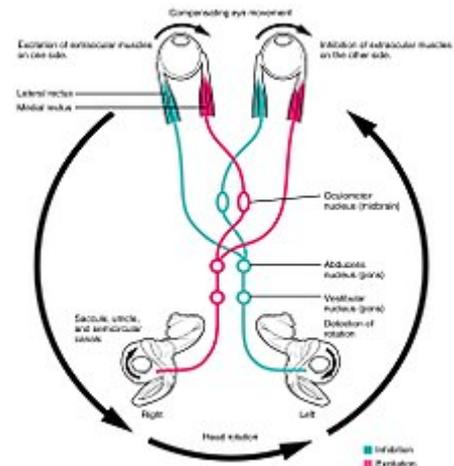


Illustration de l'arc réflexe vestibulo-oculaire.

Les réflexes autonomiques

Les autres voies réflexe relient les noyaux vestibulaires avec les noyaux du tractus solitaire, l'area postrema (l'aire du vomissement), le noyau du nerf vague, le noyau parabrachial et quelques autres noyaux. Ces noyaux sont surtout des noyaux du système nerveux autonome. L'efférence vers le nerf vague fait que les vertiges s'accompagnent souvent d'une augmentation du rythme cardiaque. La stimulation de l'area postrema, le centre du vomissement, fait que les mouvements de la tête peuvent faire vomir. Cela explique le mal de mer, les vomissements et nausées liées aux vertiges, et quelques autres exemples assez intuitifs. Les enfants l'apprennent vite, que ce soit quand ils tournent sur eux-même rapidement ou quand ils prennent le bateau pour la première fois. Il existe quelques médicaments qui permettent d'inhiber temporairement la voie entre noyaux vestibulaires et centre du vomissement : ce sont les médicaments contre le mal de mer, aussi appelés **antinaupathiques**. Ceux-ci sont presque tous des inhibiteurs de l'histamine ou des inhibiteurs des récepteurs muscariniques (acétylcholine). Les deux médicaments les plus connus sont la scopolamine et quelques antihistaminiques (le Diménhydrinate, vendu en France sous le nom de Nausicalm)

Les syndromes et maladies vestibulaires

Les atteintes du système équilibroceptif se traduisent par des symptômes distincts. De manière générale, elles entraînent des vertiges accompagnés des symptômes qui leur sont concomitants, l'ensemble portant le nom de **syndrome vestibulaire**. Celui-ci regroupe les vertiges, pertes d'équilibre, nystagmus et quelques autres manifestations cliniques : nausées et/ou vomissements, etc. On trouve notamment un déficit du réflexe oculomoteur, ainsi que par des défauts dans le mouvement des yeux, qui portent le nom de nystagmus. Celui-ci est couplé à des difficultés à garder l'équilibre : le maintien de la posture est

difficile, les chutes possibles et fréquentes. Le patient a tendance à tomber, le plus souvent du même côté à chaque fois. La fermeture des yeux aggrave fortement le déficit d'équilibre. De même, quand on demande au patient de garder ses index droit devant, avec les bras tendus, ses bras tendent à dévier progressivement vers la droite ou la gauche.

L'atteinte du système vestibulaire est la première cause de syndrome vestibulaire. Cela arrive quand l'oreille interne est atteinte par une infection, une tumeur, une ischémie, une affection démyélinisante ou tout autre traumatisme. Le syndrome vestibulaire observé est alors qualifié de périphérique, là où l'atteinte des structures cérébrales donne un syndrome vestibulaire central. La distinction entre les deux se fait assez facilement ; dans le premier le nystagmus et les chutes se font toujours du même côté, alors que le syndrome central donne des chutes et des nystagmus qui changent sans cesse de direction. On parle dans le premier cas de syndrome vestibulaire harmonieux, et de syndrome dysharmonieux dans le second cas.

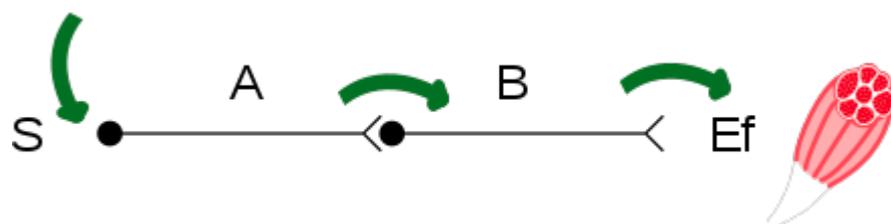
Les autres voies peuvent être atteintes sélectivement, ce qui se traduit par des symptômes assez distincts selon le cas. Toute lésion de la voie oculomotrice se traduit par un déficit du réflexe oculomoteur accompagné d'un nystagmus, sans autre manifestation. Une section des voies vers le cervelet et/ou la moelle épinière entraînent des problèmes de posture et d'équilibre. L'atteinte des voies corticales ou des relais thalamiques donnent des sensations de vertiges, avec une altération de la sensation de la verticale. Enfin, l'interruption des voies vers les autres noyaux donne des symptômes variables : sudation, nausées et vomissements, etc.

Le système moteur : généralités

On l'a vu il y a quelques chapitres, le système moteur est l'ensemble des neurones qui interviennent dans la motricité, la gestion des mouvements corporels. Les neurones du système moteur sont appelés des **motoneurones**. Cet ensemble comprend évidemment des portions du système périphériques, mais aussi du système nerveux central. Par exemple, le cerveau élabore les commandes envoyées aux muscles, tandis que la moelle épinière transmet ces commandes motrices aux muscles. Le système moteur comprend non seulement les motoneurones qui transmettent des commandes musculaires, mais aussi des neurones qui élaborent les mouvements à effectuer. L'architecture du système moteur est relativement complexe, faisant intervenir un grand nombre de noyaux, ainsi que le cortex cérébral. Les animaux peu évolués n'ont comme aires motrices que des noyaux de petites tailles, les générateurs de séquences, qui leur permettent de faire quelques mouvements stéréotypés simples. Toutes les espèces ont de tels noyaux dans leur moelle épinière ou dans leur mésencéphale (noyaux des nerfs moteurs crâniens). On trouve aussi des noyaux moteurs dans l'hypothalamus, ainsi que dans les ganglions de la base. Le cortex contient une portion motrice chez les espèces plus évoluées, dans le cortex frontal. Ce cortex moteur permet des mouvements bien plus complexes que ceux générés par les noyaux précédents : la motricité des fines des doigts, la parole, la coordination oeil-main et d'autres tâches motrices complexes sont gérées par le cortex moteur.

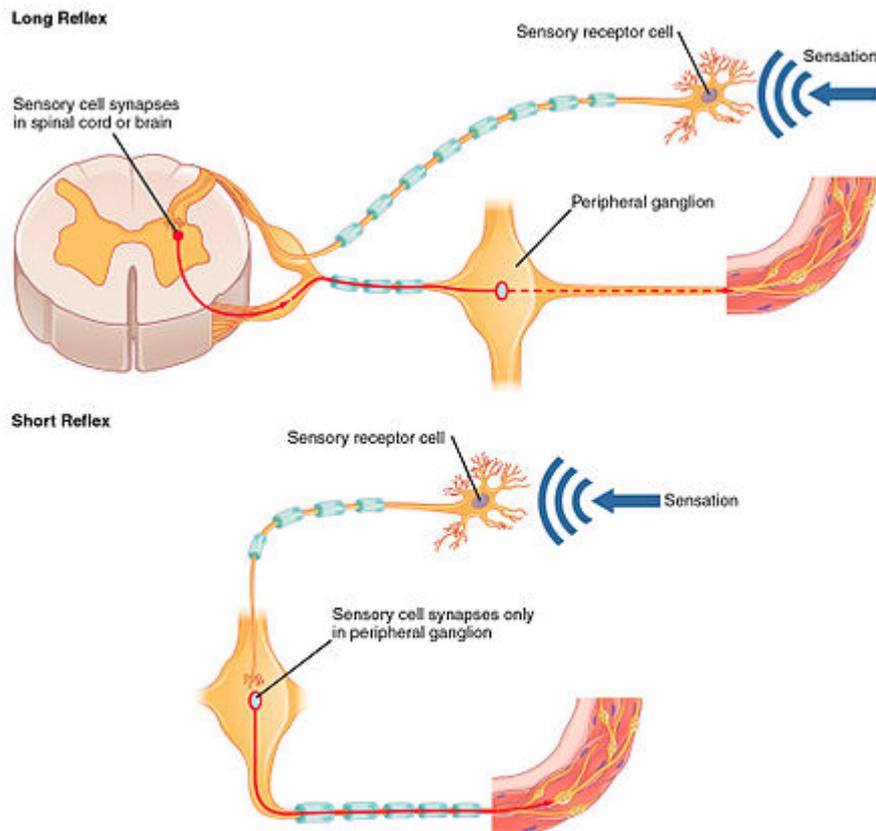
Les arcs réflexes

Le type de motricité le plus simple est clairement l'ensemble des **réflexes**, des mouvements stéréotypés déclenchés par des stimulus sensoriels précis. Pour être qualifié de réflexe, un mouvement doit être stéréotypé, à savoir qu'il se reproduit toujours à l'identique (ou presque) à chaque occurrence. De plus, il doit être déclenché très rapidement par un stimulus sensoriel précis, toujours le même. Le corps humain contient un grand nombre de réflexes, qui se produisent très rapidement. La rapidité de ces réflexes nous dit qu'ils sont pris en charge par le système nerveux, au niveau de ce qu'on appelle un **arc réflexe**. Un arc réflexe est simplement une chaîne de neurones qui transmet le réflexe : le stimulus est capté par un neurone sensoriel, qui transmet celui-ci à un motoneurone, qui déclenchera le mouvement demandé. La transmission peut passer par un ou plusieurs interneurones, qui servent de relai entre le récepteur sensoriel et le motoneurone effecteur.



Arc réflexe classique.

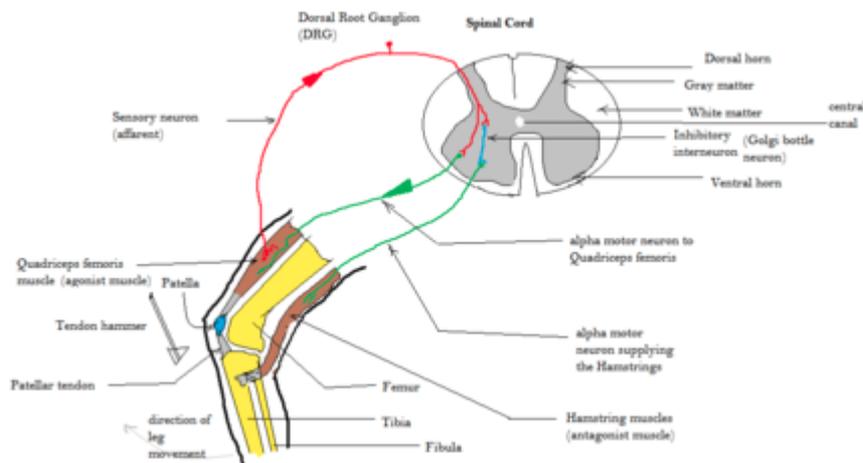
Évidemment, suivant le réflexe, le nombre d'interneurones peut être plus ou moins important, de même que leur localisation. Certains arcs réflexes passent par la moelle épinière, voire par le cerveau, tandis que d'autres restent totalement dans le système nerveux périphérique. Ce qui a amené la distinction entre arcs réflexes longs, qui passent par la moelle épinière, et arcs réflexes courts, qui n'y passent pas.



Différence entre réflexes longs (médiés par la moelle épinière) et réflexes courts (qui font intervenir le système nerveux périphérique uniquement).

Les réflexes médullaires

La plupart des réflexes sont pris en charge par la moelle épinière. Ces **réflexes médullaires** peuvent forcer la contraction ou l'étirement d'un muscle (éventuellement de plusieurs). Le meilleur exemple est le réflexe tendineux du genou, le réflexe que votre médecin teste en tapant avec un marteau sur votre genou. Quand le marteau tombe sur la base du genou, votre jambe remonte automatiquement. Le circuit neuronal de ce réflexe est assez simple et est de plus relativement similaire aux autres réflexes médullaires. Dans les grandes lignes, ce circuit réflexe doit capter la pression à la base du genou, ce qui est réalisé par un neurone sensoriel. Puis, ce réflexe doit étendre la jambe, ce qui demande de faire deux choses : contracter le muscle quadriceps (celui qui fait monter la jambe) et étirer le muscle des cuisses (qui fait descendre la jambe quand il se contracte). Pour la contraction, le neurone sensoriel est connecté directement sur le motoneurone qui contracte le quadriceps. Pour décontracter le muscle de la cuisse, la moelle épinière utilise un interneurone inhibiteur, qui inverse le signal en quelque sorte : quand il reçoit des influx nerveux, cet interneurone inhibe l'émission d'influx nerveux par le motoneurone, de qui empêche la contraction du muscle. Les autres réflexes médullaires sont gérés par des arcs réflexes similaires : un neurone sensoriel capte le stimulus, fait synapse avec un motoneurone dans la corne ventrale, qui commande un muscle. Parfois, cette liaison passe par un interneurone intermédiaire, dans la corne intermédiaire de la moelle épinière.



Patellar tendon reflex arc

Les réflexes du tronc cérébral

Outre les réflexes de la moelle épinière, le tronc cérébral a aussi ses propres réflexes. Les plus connus sont les **réflexes archaïques**, des réflexes présents de manière innée chez les nouveaux-nés, qui disparaissent lors de la croissance. Les médecins vérifient la présence de ces réflexes lors de la naissance, pour vérifier que le bébé n'a pas de problèmes neurologiques. La plupart disparaissent en quelques mois, leur présence après ce délai pouvant indiquer un retard du développement cérébral. Plus rarement, ces réflexes peuvent réapparaître après une lésion du tronc cérébral ou du cortex. Les patients comateux peuvent par exemple manifester de tels réflexes lors de leur coma, ce qui est généralement un assez mauvais pronostic. Un exemple de réflexe archaïque est le réflexe de préhension : le nouveau-né serre les mains quand on lui touche la plante des mains. On peut l'observer assez facilement en mettant un objet dans la main du bébé : celui-ci contractera automatiquement la main. On pourrait aussi citer le réflexe de succion : le bébé manifeste un mouvement de succion quand on lui touche les lèvres. Ce réflexe permet évidemment l'allaitement.

Outre les réflexes archaïques, le tronc cérébral gère d'autres réflexes qui restent présents chez les adultes et personnes âgées. Ces réflexes sont assez nombreux, mais les médecins en connaissent surtout dix, qui ont une importance capitale dans les examens cliniques neurologiques. Les huit premiers réflexes sont des réflexes présents chez les patients sains, mais qui peuvent dysfonctionner chez les patients atteints de certaines affections neurologiques. Ces réflexes sont les réflexes cilio-spinal, fronto-orbitaire, oculo-céphalique vertical, photomoteur, cornéen, massétérin, oculo céphalique horizontaux et oculo cardiaque. Deux autres réflexes ne sont observables que chez les patients avec une atteinte du tronc cérébral : ce sont les réflexes palmo-mentonnier et cornéo-mandibulaire. Dans ce qui va suivre, nous allons voir quatre de ces réflexes, qui sont utilisés lors de certains examens neurologiques. Ces quatre réflexes permettent de localiser assez précisément la profondeur d'un coma, voire la localisation de la lésion du tronc cérébrale.

Le premier est le **réflexe fronto-orbitaire**. Ce réflexe s'observe quand on tape à un endroit bien précis du front, sur la racine du nez : on voit que les yeux se mettent à cligner. Ce réflexe est cependant fatigable, à savoir que le clignement des yeux cesse après deux-trois impacts. Ce réflexe est totalement aboli dans certains comas. Fait étonnant, les malades de Parkinson ont un réflexe fronto-orbitaire anormal : il ne se fatigue pas !

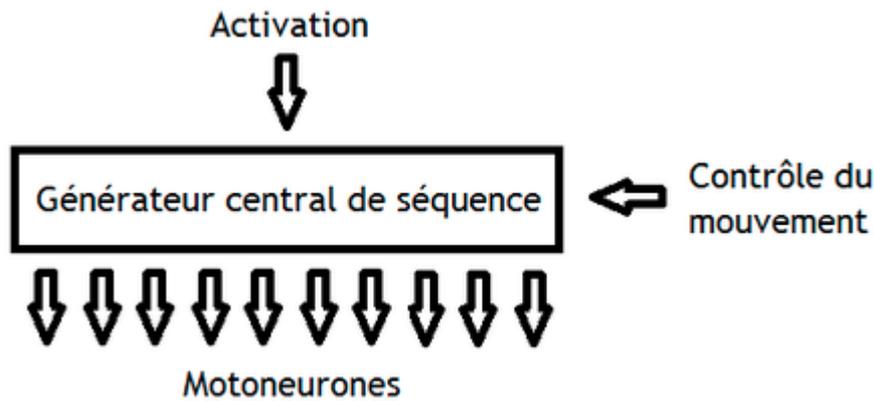
Comme second exemple, on pourrait citer le **réflexe oculo-vestibulaire**, vu il y a quelques chapitres. On peut vérifier sa présence assez simplement en faisant tourner la tête du malade vers la droite ou la gauche : le regard doit se déplacer en sens inverse du mouvement de la tête. Cette manipulation permet d'observer le réflexe oculo-vestibulaire horizontal. Il existe aussi une version verticale de ce réflexe qui s'observe quand on remonte ou baisse la tête du malade : la direction du regard monte ou descend alors. Ces réflexes disparaissent quand les noyaux vestibulaires ou oculomoteurs sont atteints/lésés, ce qui traduit une atteinte profonde du tronc cérébral. Lors des examens neurologiques, les neurologues observent ces réflexes en bougeant la tête du malade. À la place, ils vont injecter de l'eau froide ou chaude dans les oreilles, ce qui va tromper le système vestibulaire et simuler un déplacement de la tête.

D'autres de ces réflexes sont des réflexes pupillaires et sont donc assez simples à observer : il suffit de prendre une petite lumière et de vérifier comment réagissent les pupilles. C'est pour cela que les médecins vérifient les pupilles de certains patients après un traumatisme. Nous avons déjà vu il y a quelques chapitres le **réflexe photomoteur**, qui contracte la pupille quand elle est éclairée. Si la pupille ne se contracte pas quand on éclaire l'œil, c'est le signe que le tronc cérébral est touché ou lésé. De plus, ce réflexe est symétrique : quand un œil est éclairé, les pupilles des deux yeux doivent se contracter. Les médecins font d'ailleurs la différence entre réflexe photomoteur direct (contraction de la pupille sur l'œil éclairé) et réflexe photomoteur consensuel (contraction de la pupille de l'autre œil). Si seul la pupille de l'œil éclairé se contracte, on peut être certain que le tronc cérébral est potentiellement lésé ou atteint. Généralement, le réflexe photomoteur dysfonctionne lors de la plupart des comas, parfois lors d'intoxication médicamenteuses ou d'overdoses. Ce réflexe est géré par le prétegmentum et les noyaux d'Edinger-Westphal du tronc cérébral.

Comme dernier exemple, on peut citer le **réflexe oculocardiaque**, qui s'observe quand on compresse les globes oculaires : le cœur ralentit alors un petit peu.

Les générateurs de séquences

Divers noyaux présents dans la moelle épinière, mais aussi dans le tronc cérébral, sont impliqués dans la motricité. Ceux-ci servent le plus souvent à réaliser une action ou un mouvement stéréotypé, comme avaler, mâcher, éternuer, marcher, respirer, vomir, etc. Ces mouvements sont généralement réalisés automatiquement, sans intervention de la conscience. On peut certes les déclencher volontairement, mais leur exécution est totalement automatique. On peut, pour simplifier, dire que ces mouvements sont des mouvements réflexes. Ces mouvements sont relativement simples. La plupart d'entre eux demande d'effectuer une suite d'étapes motrices dans un ordre bien précis, une séquence d'actions. Pour cela, ces noyaux vont activer divers motoneurons dans un ordre bien précis. Ces noyaux sont souvent appelés des **générateurs de séquences centraux** (central pattern generator). Ces générateurs de séquences sont localisés aussi bien dans le cerveau que la moelle épinière, et sont généralement en connexion directe avec les muscles qu'ils innervent.



Générateur central de séquence

L'activation de ces générateurs de séquences, et donc le déclenchement du mouvement associé, est rarement volontaire. La plupart des générateurs de séquences sont activés uniquement par les voies sensorielles, comme c'est le cas pour l'éternuement ou le vomissement. Les mouvements associés à ces générateurs sont de purs **réflexes**. Le contrôle volontaire est cependant possible pour une minorité de générateurs de séquences, comme ceux chargés de la respiration ou la marche (chez certaines espèces, du moins). Comme exemple, on peut citer les mouvements de yeux, commandés par le noyau oculomoteur.

Les séquences de marche

Chez certaines espèces, la marche est gérée par des générateurs de séquences localisés dans la moelle épinière. Par exemple, un chat auquel on a sectionné la moelle épinière en-dessus de la zone thoracique peut acquérir un réflexe de marche, déclenché sous certaines conditions, après un entraînement quotidien. On observe aussi des phénomènes similaires chez la lamproie. La même chose s'observe chez le cheval, avec un niveau de complexité supplémentaire. Chez les équidés, le trot, le galop et la marche simple sont gérés par des générateurs de séquences séparés, compte tenu des différences entre ces différents types de déplacements. Par contre, ce genre de phénomène n'est pas observé chez l'homme. Une section de la moelle épinière entraîne le plus souvent une perte de la marche, qui ne peut pas se compenser par un entraînement quotidien, la perte étant le plus souvent irréversible.

Le maintien de l'équilibre

Un dernier exemple est celui du maintien de l'équilibre, commandé par des générateurs de séquences spécialisés. En effet, se tenir debout est nettement plus compliqué pour le système nerveux que ce que l'on pourrait penser. Le système nerveux doit sans cesse contrebalancer la gravité suivant la posture, la position des jambes, du torse, etc. Pour cela, divers circuits réflexes permettent de garder l'équilibre. On peut notamment citer les **réflexes vestibulaires**, qui corrigent la position de la tête. Ceux-ci sont commandés par des récepteurs sensoriels qui mesurent la position et l'accélération de la tête. Les **réflexes vestibulospinaux**, quand à eux, gèrent les mouvements du tronc et des jambes liés à l'équilibre.

La motricité volontaire

Les générateurs de séquences sont responsables de réflexes ou de mouvements stéréotypés, comme le

vomissement, la toux, la marche (chez certaines espèces), le maintien de la posture, etc. Mais ils sont incapables de prendre en charge la motricité volontaire, celle de nos mouvements complexes. Il faut dire que les générateurs de séquences ne permettent qu'un répertoire limité de mouvements, tous stéréotypés, mais ne permettent pas d'apprendre de nouveaux mouvements (comme apprendre à nouer ses lacets). La motricité des mouvements complexes, soumise à apprentissage, est prise en charge principalement dans le cortex moteur, situé dans le lobe frontal. Cependant, il faut signaler que quelques noyaux influencent la motricité volontaire : il existe quelques noyaux moteurs dans les ganglions de la base et l'hypothalamus, qui prennent en charge des fonctions motrices spécifiques. Par exemple, les ganglions de la base jouent un rôle dans la sélection des mouvements et le contrôle moteur.



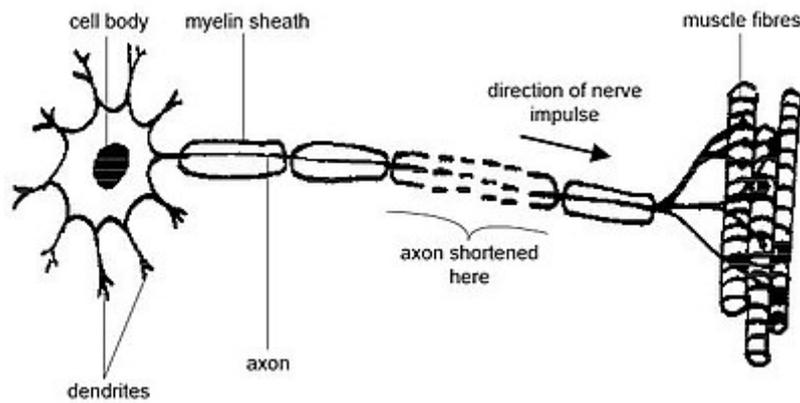
Sur ce schéma, on voit comment la motricité de la jambe est commandée par le système nerveux. Un neurone localisé dans le cerveau fait synapse sur un autre motoneurone dans la moelle épinière, qui lui-même fait synapse sur le muscle. Le premier est un motoneurone supérieur, tandis que le second est un motoneurone inférieur.

Motoneurones supérieurs et inférieurs

Les commandes motrices qui quittent le cerveau n'arrivent pas directement au muscle. Pour simplifier, on peut classer les motoneurones selon leur position : les neurones de départ sont appelés des **motoneurones supérieurs**, tandis que les neurones relais sont appelés des **motoneurones inférieurs**.

Ces derniers font directement contact sur les muscles au niveau d'une synapse assez spéciale appelée la **jonction neuromusculaire**. Les motoneurones supérieurs commandent les motoneurones inférieurs, qui font eux-même synapse sur le muscle. Les motoneurones supérieurs sont localisés dans le cerveau, à l'exception des noyaux des nerfs crâniens et de quelques générateurs de séquences localisés dans la moelle épinière. Les motoneurones inférieurs forment des nerfs moteurs qui innervent directement les muscles et sont localisés dans la moelle épinière et dans les noyaux des nerfs crâniens (avec quelques-uns dans les ganglions spinaux). Ils sont classés en trois types :

- les **motoneurones alpha** commandent la contraction des muscles ;
- les **motoneurones gamma** règlent la sensibilité des fibres musculaires dédiées à la proprioception ;
- les **motoneurones bêta** connectent les fibres musculaires contractiles aux fibres dédiées à la proprioception, ce qui leur donne un rôle primordial pour certains réflexes.



Motoneurones inférieurs.

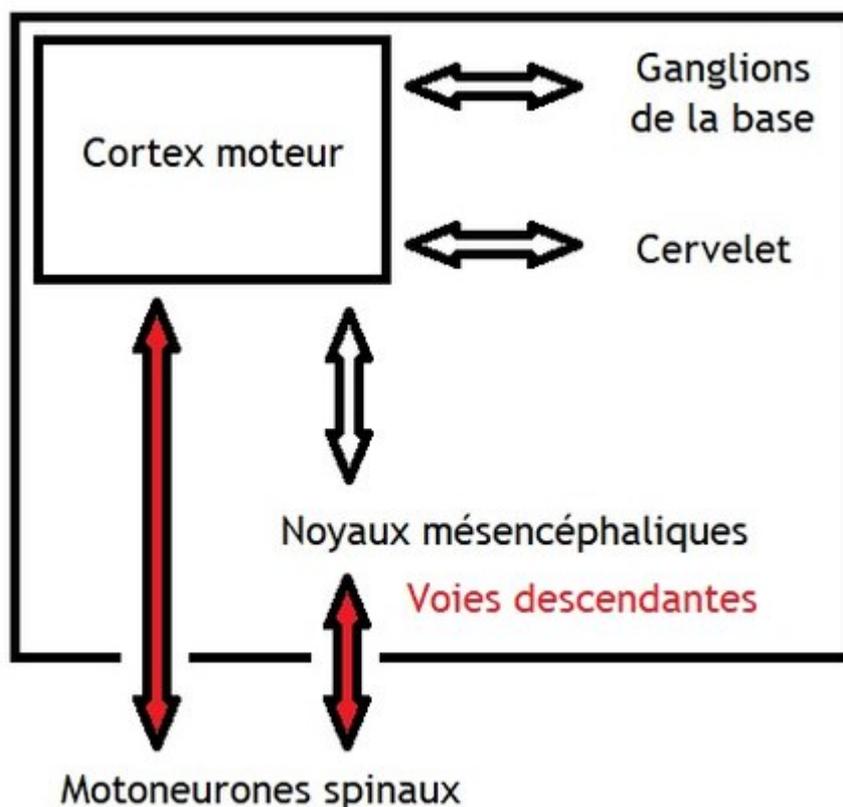
Système somatique et autonome

On a vu dans le chapitre sur le système nerveux périphérique qu'il faut faire la distinction entre motricité volontaire et involontaire. La première est prise en charge par le système nerveux somatique, vu précédemment. Mais la motricité involontaire, celle des réflexes et autres mouvements stéréotypés, est prise en charge par le système nerveux autonome. La motricité volontaire est prise en charge par un système avec un motoneurone supérieur et un motoneurone inférieur. Par contre, la motricité involontaire fait intervenir trois neurones : un dans le cerveau, un dans la moelle épinière et un dernier dans un ganglion spinal (seuls ces deux motoneurones font vraiment partie du système nerveux autonome). L'axone du motoneurone de la moelle épinière forme un nerf spinal qui se connecte au ganglion spinal, qui lui-même fait synapse sur le muscle. Il faut signaler que la jonction neuromusculaire est une synapse à acétylcholine ou à noradrénaline, là où le système somatique n'utilise que de l'acétylcholine.

Les motoneurones du système autonome ne sont pas myélinisés, contrairement à ce qu'on observe dans le système somatique. La raison est simple : le système autonome n'a pas besoin de réagir rapidement. Si le contrôle d'un mouvement volontaire demande une coordination rapide, avec des réactions rapides et fiables, ce n'est pas le cas d'un mouvement intestinal ou gastrique. En conséquence, la vitesse de transmission dans les axones du SN autonome n'est pas déterminante, rendant la myélinisation assez inutile. Pour la même raison les axones du SN autonome ne sont pas très gros, et ont souvent une petite taille, contrairement à ce qu'on a dans le SN somatique.

Le cortex moteur et les voies descendantes

La motricité est contrôlée par un ensemble d'aires cérébrales assez varié, qui contient l'ensemble des motoneurones supérieurs. Le **cortex moteur** planifie les mouvements et commande les muscles, aidé par certains noyaux du mésencéphale/métencéphale et de la moelle épinière. Ces structures émettent des axones vers les noyaux du mésencéphale et la moelle épinière. Ces faisceaux (ensembles d'axones) sont regroupés dans ce qu'on appelle les **voies descendantes**. Le système des voies descendantes contient quatre grandes structures : le cortex moteur, le noyau rouge, le noyau vestibulaire et la formation réticulée. Ces structures sont directement connectées entre elles, ainsi qu'à la moelle épinière. A côté, le cervelet et les ganglions de la base communiquent avec le cortex pour coordonner et initier les mouvements. Le **cervelet** sert à corriger les mouvements, notamment les mouvements fins, en corrigeant d'éventuelles erreurs de trajectoire. Les **ganglions de la base** (aussi appelés les noyaux gris centraux) ont un rôle dans l'initiation d'un mouvement : ce sont eux qui autorisent ou inhibent le démarrage d'un mouvement volontaire. Dans ce chapitre, nous allons voir le fonctionnement du cortex moteur, ainsi que les voies descendantes. Nous verrons le cervelet et les ganglions de la base dans les chapitres suivants. Le contrôle spinal et périphérique de la motricité sera abordé ultérieurement.

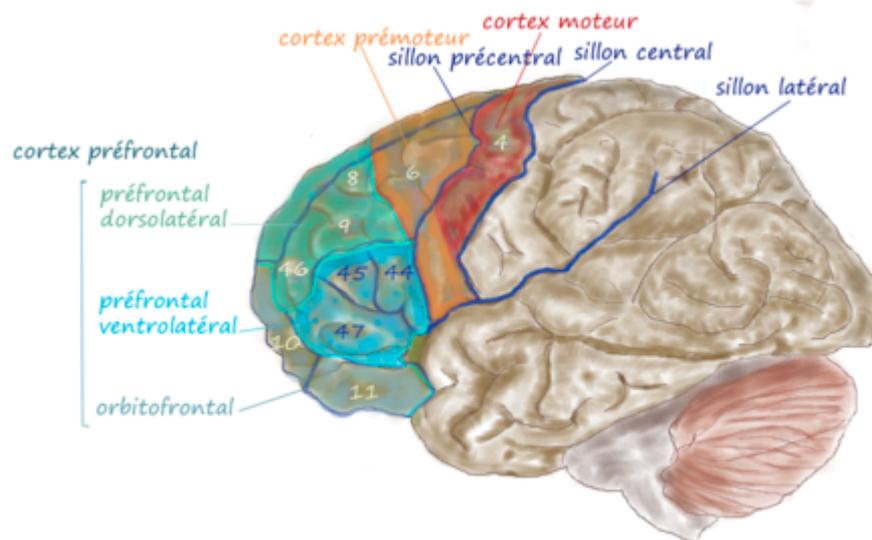


Aires cérébrales de la motricité volontaire

Le cortex moteur

Le cortex moteur est localisé dans le lobe frontal. Néanmoins, tout le lobe frontal ne sert pas à la motricité :

une bonne partie du lobe frontal est dédié à des fonctions intellectuelles comme la mémoire de travail, la prise de décision, l'attention, etc. La partie du lobe frontal dédiée aux fonctions intellectuelles s'appelle le cortex préfrontal, le reste formant le cortex moteur. Celui-ci est scindé en deux par un sillon qui sépare le cortex pré-moteur du cortex moteur primaire.



Cortex frontal lateral

La stimulation du cortex moteur d'un hémisphère déclenche un mouvement sur l'autre côté du corps. Cependant, chaque cortex moteur est connecté aux deux côtés du corps, et peut donc guider main gauche et main droite. En réalité, l'hémisphère gauche est prioritaire sur le droit pour déplacer la main gauche, et réciproquement. Un hémisphère peut initier un mouvement de la main sur l'autre côté du corps, l'hémisphère du même côté ne pouvant agir que sur un mouvement déjà commencé. La seule exception à cette règle est le mouvement des yeux, où chaque hémisphère peut initier un mouvement : les deux hémisphères coopèrent pour gérer les mouvements des yeux.

Pour étudier la latéralisation cérébrale de la motricité, les chercheurs utilisent des patients split-brain, c.a.d avec une lésion du corps calleux qui déconnecte les deux hémisphères. Pour les mouvements acquis avant la section du corps calleux, on n'observe pas de déficits évidents : les patients savent encore nager, manger, courir, cuisiner, jouer du piano, etc. Bizarrement, les tâches qui demandent une bonne coordination des deux mains ne montrent pas de déficits évidents chez les patients split-brain : les deux hémisphères jouent leur partition chacun de leur côté. Chez ces patients, chaque hémisphère peut initier de lui-même un mouvement. Cela donne des situations où une main semble agir de sa propre volonté sans que le patient puisse la contrôler : c'est le **syndrome de la main étrangère**. Par exemple, un patient qui s'habille de la main gauche verra sa main droite enlever et défaire les vêtements qu'il vient d'enfiler. Ou encore, un patient qui se brosse les dents de la main droite verra sa main gauche retirer la brosse à dents et la remettre dans le pot. Mais ces troubles disparaissent quelques semaines ou mois après une lésion du corps calleux : les autres commissures compensent progressivement la perte du corps calleux.

Cortex prémoteur

Le **cortex prémoteur** conceptualise et planifie les mouvements. Il faut noter que celui-ci peut directement commander des motoneurons de la moelle épinière ou des noyaux profonds, comme le cortex

moteur primaire. Des lésions de ce cortex entraînent des déficits dans les mouvements conditionnels, qu'il faut effectuer dans certaines conditions. Par contre, les mouvements impératifs, pour lesquels il n'y a pas besoin de sélectionner le mouvement à faire parmi plusieurs autres, ne sont pas touchés. En clair, le cortex prémoteur servirait à sélectionner le mouvement à effectuer le plus adapté à la situation. Dit autrement, il se charge de la prise de décision motrice.

Un autre rôle du cortex prémoteur serait de guider les mouvements vers un but. Il se chargerait notamment des mouvements qui servent à attraper un objet : le cortex prémoteur s'assure que le mouvement se dirige bien vers l'objet. Quelques enregistrements basés sur des électrodes insérées dans le cortex prémoteur semblent indiquer que les neurones du cortex prémoteur émettent des potentiels d'action qui dépendent de la direction du mouvement par rapport à la cible.

Cortex moteur primaire

Le **cortex moteur primaire** mémorise les mouvements et commande les muscles. Il est directement relié aux motoneurones de la moelle épinière, à des noyaux du mésencéphale/métencéphale, ainsi qu'à certains ganglions des nerfs crâniens. Les neurones du cortex moteur primaire sont reliés à plusieurs motoneurones de la moelle, généralement des neurones innervant plusieurs muscles. Ainsi, il est difficile de dire que les neurones du cortex moteur commandent les muscles eux-mêmes, mais il serait plus juste de dire que les neurones commandent des mouvements.

Les zones de ce cortex qui contrôlent une partie du corps sont généralement très proches les uns des autres. Ainsi, les neurones qui gèrent les mouvements de la face sont localisés à la base du cerveau, tandis que les neurones qui codent pour le mouvement du bas du corps sont localisés vers le sommet du cerveau. Si l'on ne rentre pas trop dans les détails, chaque portion de la surface du corps est commandé par une portion bien précise localisée à la surface du cortex : c'est plus ou moins la même chose qu'avec le cortex somesthésique. Mais des analyses plus poussées montrent néanmoins qu'il s'agit d'une approximation du fonctionnement du cortex moteur primaire. Les corrections à apporter tiennent dans la position et la gestion des bras et des mains, notamment pour les mouvements fins.

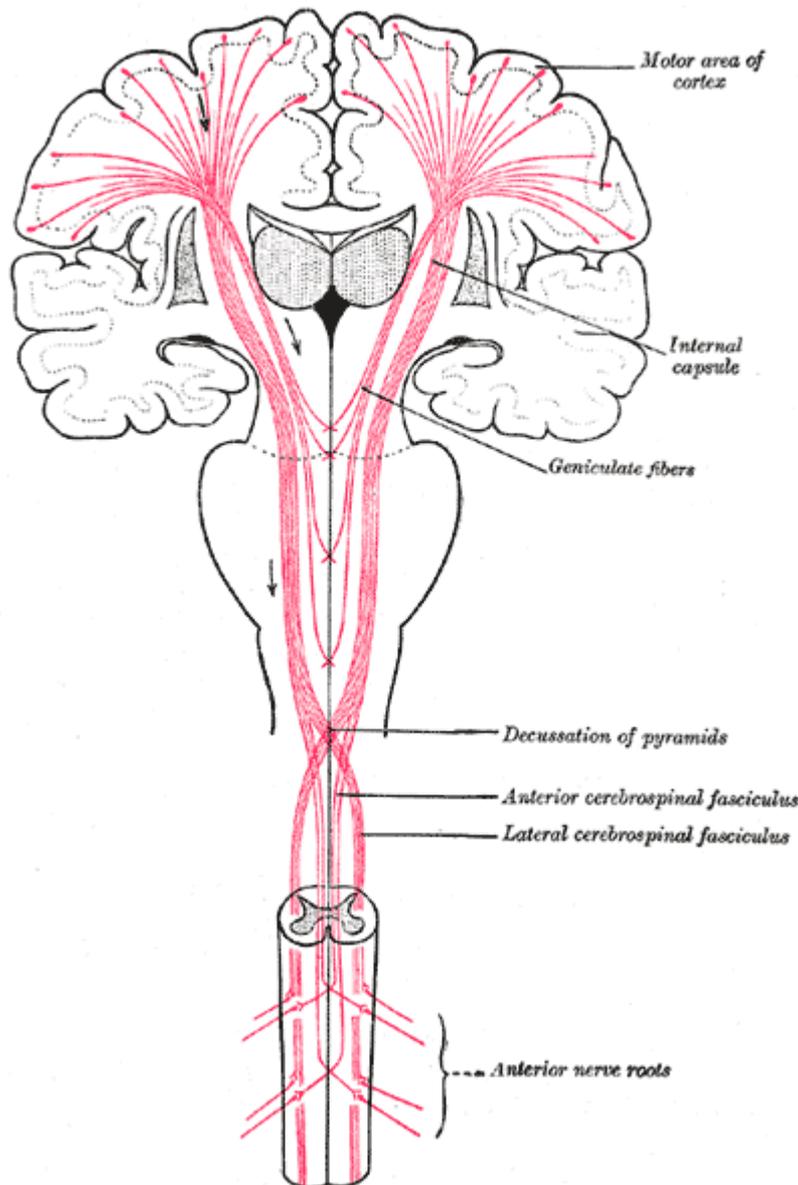
Les voies descendantes

Les motoneurones du cortex font synapse sur d'autres motoneurones. Il existe plusieurs faisceaux (pour rappel, un faisceau est l'équivalent d'un nerf dans le cerveau), qui partent du cerveau et arrivent sur divers noyaux mésencéphaliques ou spinaux. Ceux-ci sont appelés des voies, leur ensemble formant les **voies descendantes**. Les faisceaux peuvent être regroupés selon leur fonction ou leur utilité dans la motricité. On distingue ainsi la voie pyramidale de la voie extra-pyramidale, ou encore les voies latérales des voies médianes. Les voies pyramidales et extra-pyramidales se distinguent par leur rôle : commande de la motricité volontaire pour la voie pyramidale et motricité involontaire pour la voie extra-pyramidale.

La voie pyramidale

Certains motoneurones font synapse directement dans la moelle épinière, sans passer par le moindre intermédiaire : ils forment la voie corticospinale, aussi appelée **voie pyramidale**. Elle gère la motricité volontaire, le contrôle fin des mouvements. Cette voie est elle-même décomposée en deux faisceaux

distincts : un **faisceau ventral**, dans la portion antérieure de la moelle épinière, et un **faisceau latéral** dans la portion latérale de la moelle épinière. Les deux n'ont pas la même fonction : le faisceau latéral guide les parties distales du corps, tandis que le faisceau ventral commande les parties proximales. Le faisceau latéral est le faisceau principal, celui qui innerve les muscles des doigts, pieds, et bien d'autres muscles. Il transmet les commandes musculaires des mouvements précis, fins, la motricité fine. Le faisceau ventral transmet les commandes de la motricité non-fine.



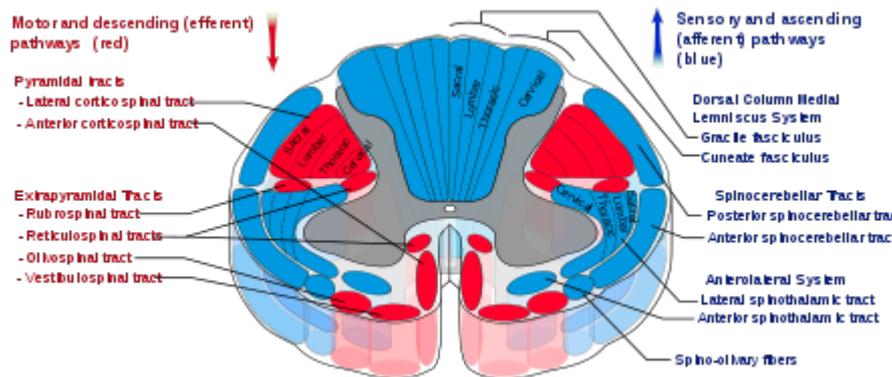
Voie pyramidale (corticospinale)

Toute lésion de cette voie, ou du cortex moteur, cause un **syndrome pyramidal**, qui se traduit par :

- une diminution de la motricité qui peut aller jusqu'à la paralysie ;
- une raideur des muscles, qui deviennent résistants à tout changement de longueur ;
- des réflexes musculaires exacerbés.

La voie extra-pyramidale

Les autres voies commandent les mouvements inconscients, dont le maintien de l'équilibre, et sont regroupées dans la **voie extrapyramidale**. Elle est elle-même composée de quatre sous-voies. Celle-ci relie les autres composants moteurs du cerveau à la moelle épinière, à savoir le noyau rouge, le noyau vestibulaire, les colliculus supérieurs et inférieurs et la formation réticulée. Il y a une voie pour chaque. Le faisceau qui naît dans le noyau rouge est appelé la **voie rubrospinale**. Elle module les mouvements précis, alors que les trois voies qui vont suivre gèrent les mouvements grossiers et le tonus musculaire. La **voie vestibulospinale** connecte le noyau vestibulaire à la moelle épinière. Comme son nom l'indique, ce noyau est impliqué dans l'équilibre. La **voie tectospinale** connecte colliculus supérieurs et inférieurs à la moelle épinière. Enfin, la **voie réticulospinale** connecte la formation réticulée à la moelle.



Voies ascendantes dans la substance blanche de la moelle, en rouge. Les voies ascendantes sont indiquées en bleu, pour rappel.

Maladies et syndromes des voies descendantes et du cortex moteur

Certaines maladies touchent spécifiquement, soit le cortex moteur/prémoteur, soit les voies descendantes, soit les deux. Évidemment, des lésions de ces structures peuvent survenir suite à un accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien ou médullaire, etc. Mais d'autres maladies sont plus spécifiques aux voies descendantes ou aux cortex précédents. Parmi ces maladies, on peut citer la maladie de Charcot, ainsi que quelques autres.

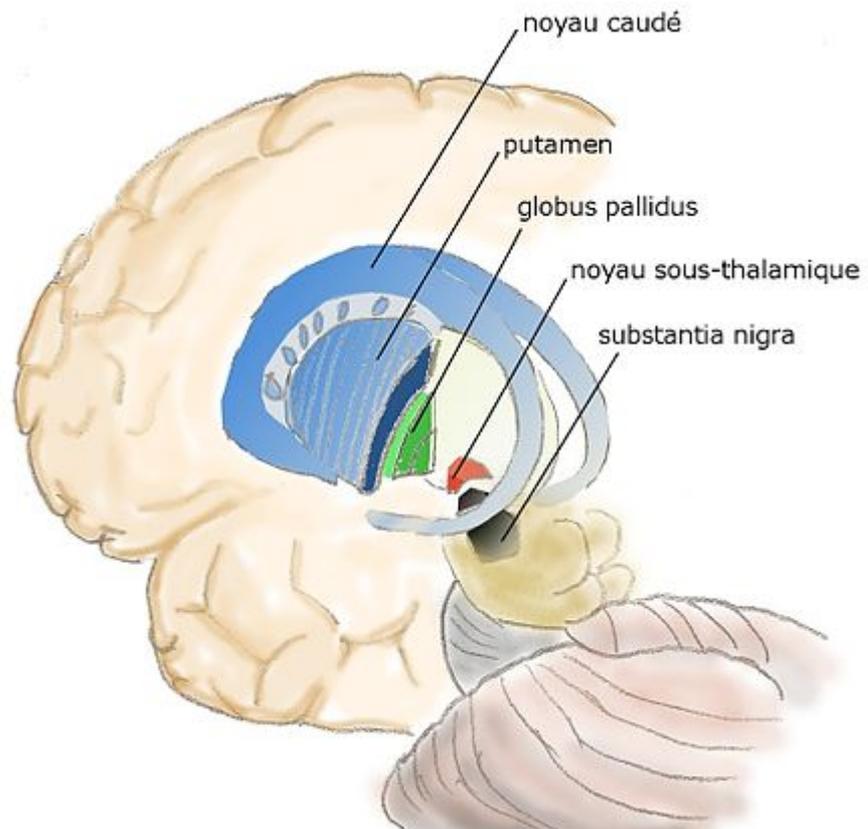
Sclérose latérale amyotrophique

La **sclérose latérale amyotrophique**, aussi appelée maladie de Charcot, se traduit par une paralysie d'évolution progressive sans rémission. Le mécanisme à l'origine de cette paralysie est une dégradation des voies descendantes et/ou du cortex moteur. Celle-ci touche aussi bien les motoneurons primaires du cortex moteur que les motoneurons secondaires de la corne ventrale de la moelle épinière. Quand elle se traduit par des lésions corticales, elle entraîne une réduction des voies descendantes, notamment du faisceau pyramidal. Les atteintes des motoneurons peuvent débuter soit dans le bulbe rachidien du tronc cérébral, soit dans la moelle épinière. Cela amène à distinguer les formes spinales et bulbaires, selon le point de départ de la maladie. Les formes spinales se manifestent par des déficits au niveau du corps, notamment des membres, quand la forme bulbaire se traduit par des problèmes des muscles de la face (problèmes de mastication, à avaler ou à parler).

La paralysie est souvent complétée de divers troubles moteurs centraux, comme un syndrome pyramidal. Elle peut aussi se traduire par une perte de force musculaire : les muscles n'étant plus beaucoup innervés, ils se dégradent progressivement et s'atrophient. Cette atrophie musculaire est appelée une amyotrophie. Si la paralysie est très légère au début de la maladie, elle finit par toucher absolument tous les muscles du malade. Le pronostic est généralement mauvais, le patient finissant par mourir suite à une paralysie des muscles respiratoires. Il faut noter que l'atteinte motrice est pure : il n'y a pas de déficit sensoriel ou cognitif, quoique la maladie de Charcot peut parfois se compléter d'une démence fronto-temporale. Les traitements sont surtout symptomatiques, bien qu'il existe un médicament qui ralentisse l'évolution de la maladie : le riluzole, un inhibiteur du glutamate.

Une grande majorité (90%) des maladies de Charcot sont d'origine sporadique, c'est à dire qu'il n'y a pas d'origine génétique probable. Les cas d'origine familiale sont rares, de l'ordre de 10%. Celles-ci sont causées par la mutation de différents gènes, sachant qu'il existe plusieurs formes causées par des mutations différentes. Dans le cas le plus fréquent, c'est le gène SOD1 qui est muté. Cette forme est facilement transmissible à la descendance, avec une probabilité d'une chance sur deux.

Les ganglions de la base



Ganglions de la base.

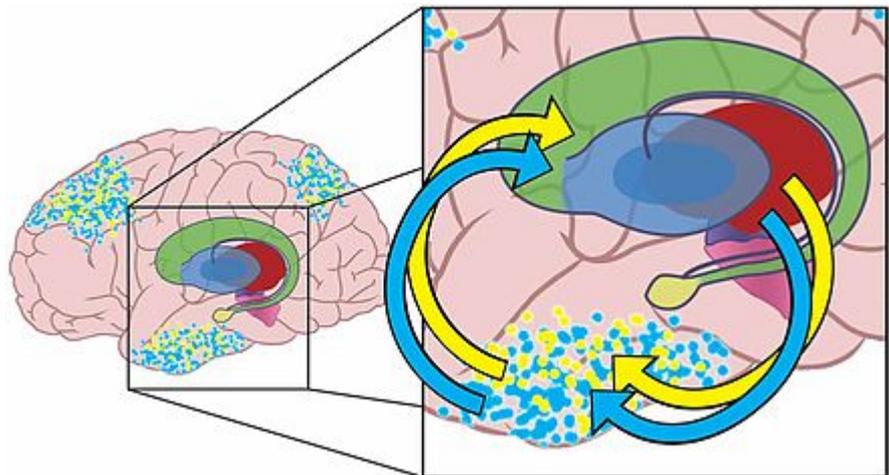
Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux localisés dans le télencéphale, le diencephale, et le mésencéphale. Ils comprennent le **striatum**, le **noyau sous-thalamique**, le **globus pallidus** et la **substance noire** du mésencéphale. Toutes ces structures sont elle-mêmes subdivisées en plusieurs portions, ce qui rend l'anatomie des ganglions de la base assez compliquée. Le striatum est divisé en deux sections : un striatum dorsal impliqué dans le mouvement, et un striatum ventral surtout impliqué dans la motivation et le plaisir. Nous laissons le striatum ventral pour les chapitres sur la plaisir et la motivation. Dans ce qui va suivre, nous allons surtout nous concentrer sur le striatum dorsal, vu son implication dans la motricité. Chez les rongeurs, le striatum dorsal est une structure unitaire, contrairement à ce que l'on observe chez les primates. Chez ces derniers, le striatum est divisé en deux noyaux, le **noyau caudé** et le **putamen**, séparés par un faisceau de matière blanche appelé la **capsule interne**. Le globus pallidus est lui aussi divisé en un **globus pallidus externe** et un **globus pallidus interne**. La **substance noire** est un amas de neurones dopaminergiques impliqué dans la motricité. Elle est elle aussi divisée en deux parties, nommées pars compacta et pars reticulata. La première envoie des axones vers le striatum, formant une sorte de boucle à l'intérieur des ganglions de la base. Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson proviennent d'une atteinte de cette boucle, causée par la mort des neurones de la substance noire. La pars reticulata prend en charge les mouvements de yeux.

Pour simplifier, voici l'organisation anatomique des ganglions de la base :

- Striatum

- Striatum ventral
- Striatum dorsal
 - Putamen
 - Noyau caudé
- Globus pallidus
 - Globus pallidus externe
 - Globus pallidus interne
- Noyau sous-thalamique
- Substance noire
 - Pars compacta
 - Pars reticulata

Connectivité des ganglions de la base



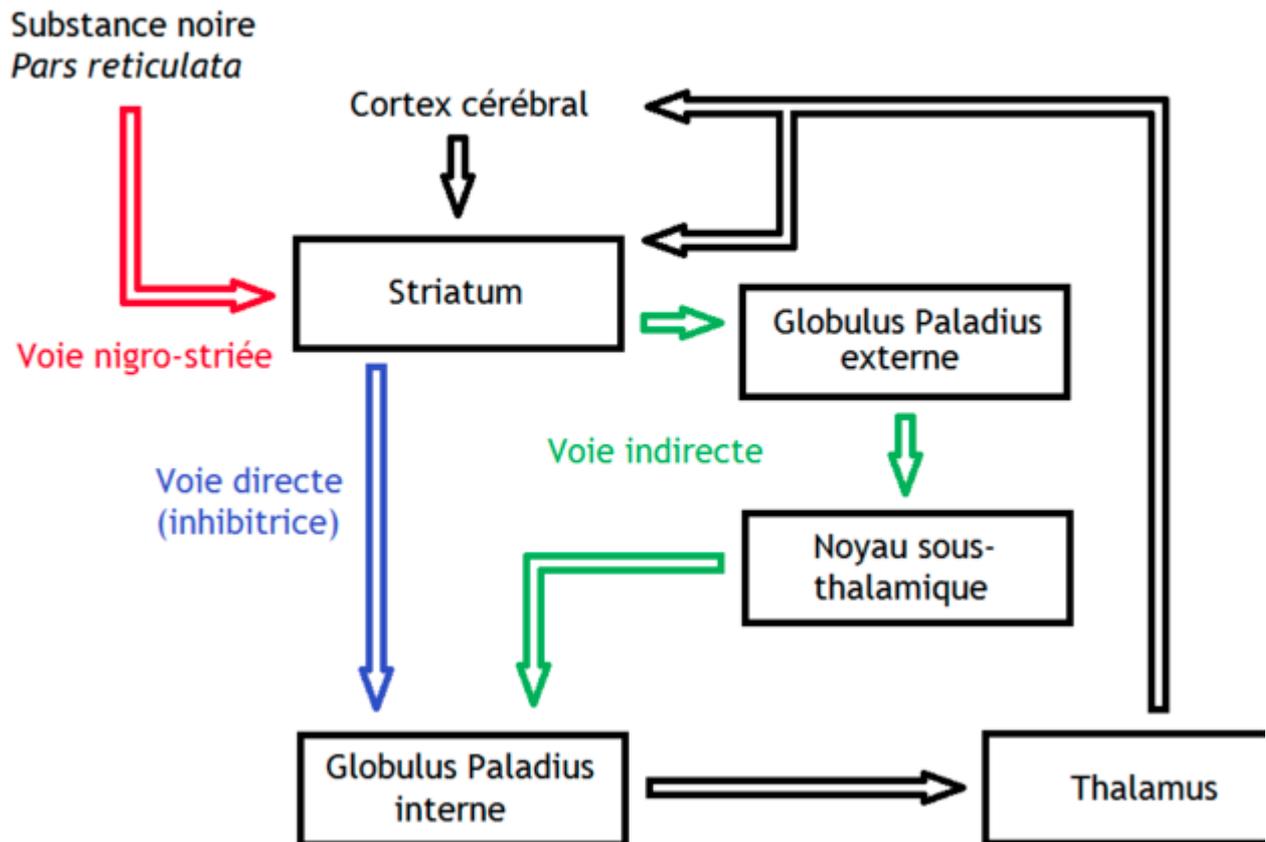
Boucles des ganglions de la base.

Ces ganglions forment des boucles avec le cortex : le cortex envoie des informations aux ganglions de la base, qui traitent celles-ci avant de les renvoyer au cortex par l'intermédiaire du thalamus. Ces boucles sont appelées des **boucles thalamico-corticales**. Il existe plusieurs boucles, la mieux connue impliquant le cortex moteur. Le rôle supposé de cette boucle est la sélection des mouvements, le choix d'une action parmi un répertoire de plusieurs mouvements. Diverses maladies impliquent une dégradation de cette voie. Par exemple, la maladie de Parkinson provient d'une dégradation de la substance noire, de même que les maladies de Gilles de la Tourette, de Huntington, de Wilson proviennent d'une atteinte de cette voie motrice des ganglions de la base. Toutes s'expriment par des déficits moteurs plus ou moins marqués.

Les autres boucles auraient des rôles assez variés, en atteste le fait que les ganglions de la base font synapse indirectement sur les cortex préfrontaux et les structures liées à la mémoire et aux émotions, via le thalamus. Ces boucles permettraient aux ganglions de la base de contrôler la prise de décision dans le cortex préfrontal, afin d'inhiber certaines décisions ou comportements inappropriés : les ganglions de la base servent donc à la sélection des actions. Leur influence sur les structures liées à la mémoire et aux émotions serait lié à la motivation, et plus précisément à ce qu'on appelle le conditionnement opérant.

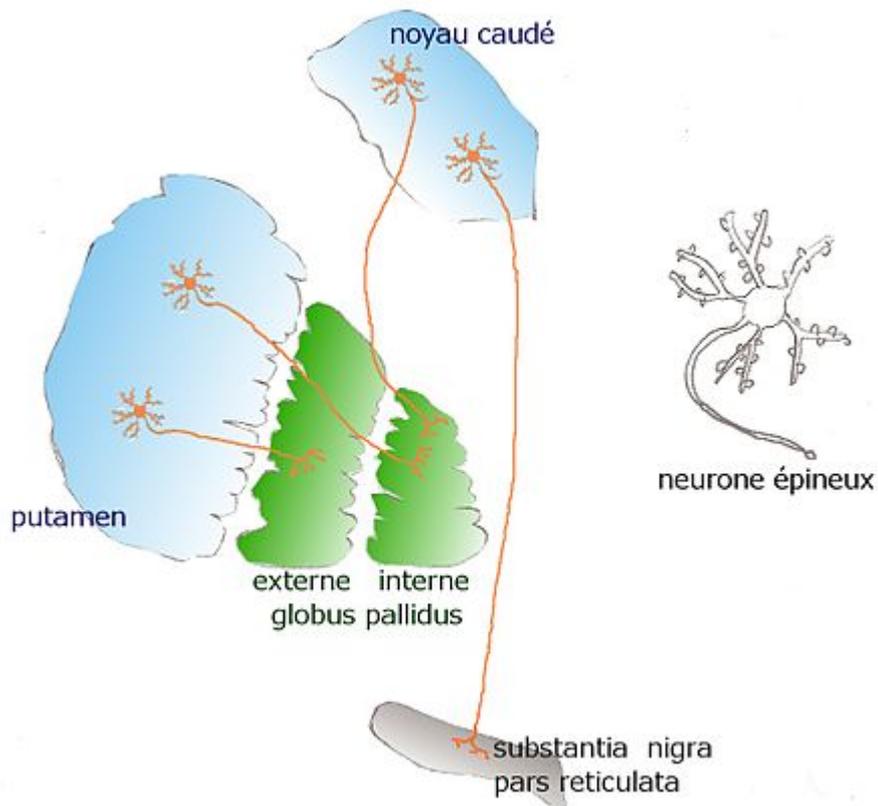
Il existe plusieurs voies dans les ganglions de la base, qui correspondent à un ensemble de connexions/axones qui relient certaines structures :

- une voie directe qui permet d'initier un mouvement volontaire ;
- une voie indirecte qui inhibe le déclenchement de mouvements volontaires concurrents ;
- une voie oculomotrice, chargée des mouvements des yeux (non-représentée ci-dessous) ;
- une voie nigrostriée, qui relie la substance noire pars compacta au striatum.



Voie directe, indirecte, et nigro-striée des ganglions de la base.

Les voies directes et indirectes prennent toutes deux naissance dans le striatum. Les neurones du putamen émettent leurs axones vers le globulus palladius, alors que le noyau caudé émet ceux-ci vers la substance noire et le globulus palladius externe. On voit donc que les deux voies sont déjà individualisées dans le striatum. Les neurones prédominants du striatum sont appelés des **neurones épineux**, en raison de leur forme. Ce sont des neurones sensibles à la dopamine, qui émettent des axones GABAergiques en direction des autres ganglions de la base. Dans ces deux structures, les neurones ne portent pas exactement les mêmes récepteurs à la dopamine : les neurones qui émettent vers le globulus palladius externe portent des récepteurs de type D2, alors que les autres sont de type D1.



Neurones épineux.

Voie directe

La voie directe a un rôle qui se comprend bien quand on étudie les conséquences de lésions de la voie directe. Quand le striatum ou le globus pallidus sont lésés, le patient a des mouvements involontaires soudains de faible ampleur, tandis que ses mouvements volontaires sont ralentis. La voie directe empêche l'exécution de mouvements involontaires, tout en contrôlant la vivacité des mouvements. Son rôle est de désactiver l'inhibition du thalamus sur le cortex, pour faciliter le mouvement.

Le thalamus appartenant aux ganglions de la base inhibe naturellement le néocortex, notamment le cortex moteur et prémoteur. Si jamais les ganglions de la base ne font rien et ne sont pas actifs, le thalamus inhibe l'initiation d'un mouvement volontaire ou toute prise de décision. Si le néocortex active les ganglions de la base, ceux-ci vont inhiber le thalamus, ce qui va se traduire par une activation qui permet de déclencher un mouvement volontaire ou une action.

Voie indirecte

Le rôle de la voie directe peut se déduire des observations sur les patients dont le noyau sous-thalamique et le globus pallidus externe ont été lésés. Généralement, une lésion des noyaux sous-thalamiques entraîne des mouvements involontaires, aléatoires, soudains, sans buts. On donne parfois le nom d'**hémibalisme** à ce syndrome moteur. Cependant, ce syndrome ne reste que durant quelques semaines ou mois avant de disparaître. Les mouvements volontaires ne sont pas, ou du moins très peu, atteints. On en déduit que la voie indirecte sert essentiellement à inhiber le démarrage ou l'initiation de mouvements

involontaires. Celle-ci a surtout un effet modulateur sur la voie directe, en augmentant ou diminuant son action.

Maladies des ganglions de la base

Les ganglions de la base peuvent être atteints par un grand nombre de maladies et de lésions. Si certaines d'entre elles touchent d'autres zones du cerveau, d'autres s'attaquent exclusivement aux ganglions de la base. La maladie de Parkinson et la chorée de Huntington en font partie. Elles ne sont pas les seules, d'autres maladies moins connues pouvant aussi endommager spécifiquement les ganglions de la base.

Maladie de Parkinson et syndromes Parkinsoniens

La maladie de Parkinson apparaît lorsque la voie nigro-striée est endommagée. L'origine de la maladie est une mort progressive des neurones de la substance pars compacta. En conséquence, la voie directe est dégradée et n'inhibe pas le thalamus autant qu'elle le devrait : l'action inhibitrice du thalamus est donc supérieure à la normale. Cela se traduit par une inhibition motrice générale.

Symptômes

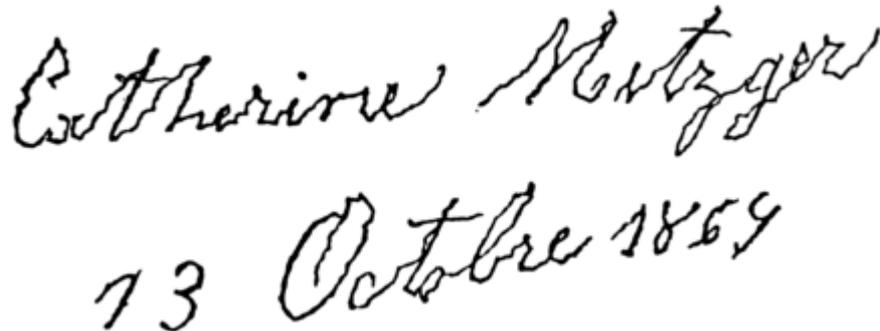
Les symptômes diagnostics de la maladie de Parkinson sont au nombre de trois : l'akinésie (difficulté à initier des mouvements), la rigidité motrice et les tremblements. Cette triade de symptômes forme ce qu'on appelle un **syndrome parkinsonien**. Celui-ci est évidemment présent dans la maladie de Parkinson, mais aussi chez certains patients vierge de toute maladie de Parkinson. Par exemple, certains patients Alzheimer ont un syndrome parkinsonien assez marqué, de même que certains survivants de lésions cérébrales (on parle alors de **Parkinson vasculaire**). Des intoxications au cuivre ou au manganèse peuvent aussi causer des syndromes parkinsoniens. Enfin, les traitements qui réduisent la quantité de dopamine dans le cerveau, notamment les neuroleptiques donnés aux schizophrènes, entraînent souvent l'apparition d'un syndrome parkinsonien.

Le tableau clinique est dominé par des symptômes moteurs. Le premier d'entre eux est l'**akinésie**, à savoir une difficulté à initier des mouvements volontaires. Les patients akinétiques mettent souvent du temps avant de faire un mouvement, comme s'ils mettaient du temps à se décider avant d'agir. Les mouvements deviennent lents, cette lenteur étant caractéristique de l'akinésie. L'akinésie touche l'écriture du patient, donnant une forme d'écriture particulière, nommée micrographie : l'écriture devient de plus en plus petite au fur et à mesure que le patient tient son stylo, revenant à la normale après une pause. La marche est aussi fortement touchée, la démarche du parkinsonien étant assez typique : diminution du balancement des bras, mouvements saccadés, posture voutée, etc. Dans certains cas assez visibles, le patient a une tendance assez marquée à l'immobilité. A cela, il faut ajouter les autres symptômes moteurs : **rigidité** musculaire, mouvements mal



Posture d'un patient parkinsonien.

coordonnés, **tremblements** des extrémités. Aussi étrange que cela puisse paraître, les tremblements ne sont pas toujours présents, certains parkinsoniens n'en ayant pas. Il a notamment été proposé par divers scientifiques de séparer les syndromes parkinsoniens avec et sans tremblements. La présence de tremblements est signe de plus grande sévérité de la maladie, et de complications médicales (risque de chute).



Catherine Metzger
13 Octobre 1869

Écriture d'un patient parkinsonien.

Les symptômes moteurs ne sont pas les seuls symptômes observables dans la maladie de Parkinson, même si seuls les déficits moteurs servent pour le diagnostic. Cela n'a rien d'étonnant, vu que les ganglions de la base communiquent aussi avec les zones du cerveau chargés de la gestion des émotions et de la cognition. Un parkinsonien a souvent des **déficits cognitifs**, tel des problèmes de mémoire, des difficultés à se concentrer ou à réfléchir, une idéation ralentie, des difficultés à organiser ses pensées. Le ralentissement psychique est notamment assez marqué, au même titre que le ralentissement moteur. Le patient a aussi une certaine tendance à mal inhiber ses pensées et paroles. De manière générale, ces troubles sont le signe d'un mauvais contrôle du cortex frontal par les ganglions de la base. Dit dans un langage scientifique, ces troubles sont formellement des troubles des fonctions exécutives, à savoir les capacités de traitement de l'information qui nous permettent de planifier, inhiber ou organiser nos idées. La mémoire en elle-même n'est pas touchée, mais le cerveau a du mal à agir sur son contenu, que ce soit pour récupérer des informations ou les enregistrer.

La sphère affective est aussi fortement touchée par la maladie de Parkinson. La majorité des parkinsoniens est en effet souvent atteint de dépression, la dépression commençant avant l'apparition des symptômes moteurs. De plus, la plupart des parkinsoniens est atteinte d'une forme assez spéciale de "dépression", appelée **apathie** dans le corps des neurologues. Cette apathie se traduit essentiellement par une perte de motivation, une difficulté à initier des actions quelconque. Tout se passe comme si la difficulté à initier des actions ne touchait pas que la sphère motrice, mais aussi la sphère affective. Le patient n'a pas envie de faire grand chose, perd ses centres d'intérêts, est démotivé, ne fait rien. Il arrive aussi que le patient ne ressente plus de plaisir : des activités autrefois intéressantes ou amusantes ne lui font plus rien. Ce symptôme, l'anhédonie, est très fréquent dans la majorité des cas d'apathie parkinsonienne. Il est intéressant de noter que ces deux symptômes, apathie et anhédonie, sont ces symptômes cardinaux de la dépression. Cependant, une dépression voit ces symptômes couplés à d'autres symptômes : tristesse, problèmes de sommeil, d'appétit, ralentissement psycho-moteur. Quoiqu'il en soit, il est difficile de distinguer les symptômes qui relèvent de la dépression de ceux qui sont causés par la maladie, ces symptômes étant communs aux deux conditions. Seule la tristesse est caractéristique de la dépression.

Traitements

Les médicaments utilisés pour soigner Parkinson agissent essentiellement sur les voies dopaminergiques. Le médicament de référence est la lévodopa, un précurseur de la dopamine. Cependant, ce précurseur est rapidement dégradé après ingestion, avant même d'atteindre le cerveau, par la dopa-décarboxylase. Pour éviter cela, ce médicament est consommé avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase. Ce traitement est donné en première intention, notamment chez les sujets âgés, qui le supportent mieux. D'autres traitements sont proposés une fois que la lévodopa commence à perdre en efficacité avec le temps. Les agonistes dopaminergiques sont souvent donnés en seconde intention, de même que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou les inhibiteurs de la COMT sont aussi utilisés.

Ces traitements corrigent assez bien les symptômes moteurs : l'akinésie s'atténue, les tremblements cessent, la rigidité se fait moins importante. Les autres comorbidités, comme la dépression ou l'apathie, sont aussi corrigés par les traitements dopaminergiques. Il en est de même pour les troubles cognitifs, les patients recouvrant leurs capacités intellectuelles. Le ralentissement psycho-moteur est notamment corrigé. Néanmoins, ces traitements peuvent avoir des effets secondaires assez marqués. Parmi ces effets secondaires, certains proviennent d'une action au niveau du cerveau. Les syndromes psychotiques, caractérisés par des hallucinations et/ou idées délirantes sont notamment communes. Les hallucinations liées à ces traitements sont quasiment toujours des hallucinations visuelles. Les idées délirantes sont souvent des idées paranoïaques. Ces symptômes, semblables à ceux observés dans les troubles délirants et la schizophrénie, semblent indiquer que les ganglions de la base sont impliqués dans la genèse de ces symptômes, comme nous le verrons plus tard.

Causes

Les causes de la maladie de Parkinson ne sont pas claires, mais des facteurs génétiques et environnementaux se combinent certainement pour cause la maladie. Il existe quelques formes de Parkinson qui proviennent de mutations génétiques précises, un seul gène défectueux pouvant causer la maladie. Ces formes génétiques sont souvent d'apparition rapide, et touchent essentiellement des sujets jeunes (40 ans environ), là où les autres formes de Parkinson apparaissent chez le sujet âgé. Ces formes sont cependant rares : moins de 15% des patients parkinsoniens sont atteints par ces formes génétiques. Les gènes impliqués ont tous un rapport avec la survie des neurones ou le fonctionnement des récepteurs dopaminergiques.

Troubles hyperkinétiques

Diverses maladies dégradent la voie indirecte, la maladie de Huntington étant la plus connue. Ces maladies augmentent la désinhibition du néocortex induite par celle-ci. En conséquence, les symptômes sont plus ou moins l'inverse de ce que l'on observe avec la maladie de Parkinson. Elle s'expriment par une augmentation de la motricité involontaire, d'où leur nom de troubles hyperkinétiques. Plus rarement, certains troubles hyperkinétiques sont induits par la consommation de certaines substances d'abus ou par des infections.

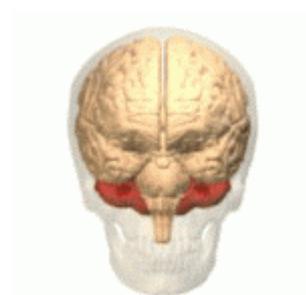
Dans les cas les plus graves, les malades sont victimes de mouvements de grande ampleur et imprévisibles, qui s'activent contre leur volonté. Ces mouvements, qui ressemblent à des tics, sont ce qu'on appelle une **chorée**. Quand ils ne touchent que la moitié du corps, on parle d'hémiballisme. On peut aussi noter la

présence de troubles cognitifs similaires à ceux observés dans la maladie de Parkinson : les fonctions intellectuelles (exécutives) sont touchées, bien que de manière parfois subtile. Dépression et apathie sont courante, et apparaissent souvent avant les symptômes moteurs. La **maladie de Huntington** est la maladie hyperkinétique la plus typique. Elle se déclare vers 40 à 50 ans, s'exprimant alors par une chorée inaugurale souvent couplée à un comportement impulsif ou erratique. Rapidement, des déficits intellectuels et comportementaux se font jour. La mémoire est dégradée, le comportement plus impulsif, la patient devient dépressif ou anxieux, etc. Cette maladie est causée par une mutation génétique autosomale dominante.

Les **tics** sont des mouvements stéréotypés de relativement courte durée. A la différence de la chorée, ils peuvent être réprimés avec un effort de volonté. Ils prennent souvent la forme de grimaces, de contractions musculaires soudaines, de grincements de dents, de clignements des yeux, etc. Ceux-ci sont généralement bénins, mais il se peut que ceux-ci deviennent envahissants. Dans les cas cliniques, les tics sont aussi bien moteurs que vocaux et deviennent envahissants : on parle alors de syndrome de Gilles de la Tourette. Contrairement à la rumeur, l'émission d'insulte est un tic relativement rare chez ces patients, seule une minorité étant affectée par ce symptôme de coprolalie.

Le cervelet

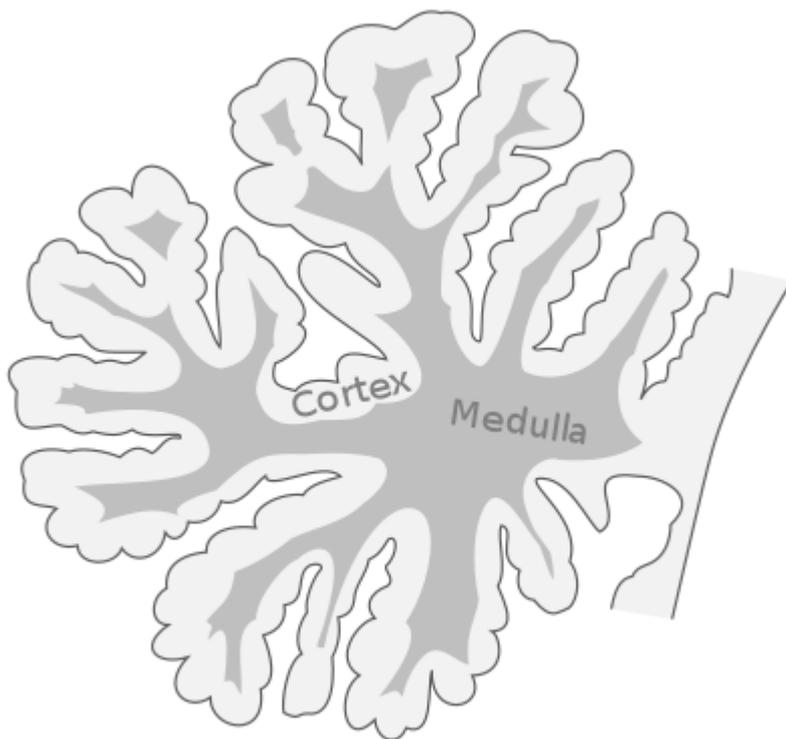
Le cervelet est une sorte de mini-cerveau posé sur le tronc cérébral, qui contient autant de neurones que le reste du cerveau ! Son rôle est essentiellement moteur, comme le prouvent les données de la clinique. Celles-ci disent que les lésions du cervelet s'expriment pas des troubles moteurs divers, comme des mouvements imprécis, exagérés et mal dirigés, une maladresse générale, des difficultés d'équilibre, une posture atypique, etc. Par contre, l'initiation des mouvements n'est en rien affectée. L'apprentissage moteur est aussi particulièrement touché. Cependant, si ces troubles sont les plus visibles, ce ne sont pas les seuls possibles. Le cervelet est en effet relié à des aires cérébrales dont les fonctions sont intellectuelles ou émotionnelles. Les scientifiques ont certes mis du temps avant d'étudier plus en détail l'impact des lésions sur le cervelet, la prévalence des troubles moteurs ayant quelque peu occulté les autres conséquences possibles. Mais il est dorénavant admis que des lésions du cervelet entraînent des difficultés quant à la régulation de l'humeur, des émotions et des fonctions intellectuelles supérieures.



Position du cervelet.

Anatomie

La substance noire du cervelet est composée à la fois d'un cortex cérébelleux et de noyaux cérébelleux. Le cortex cérébelleux est formé de trois couches et est divisé en deux hémisphères. Celui-ci recouvre quatre paires de noyaux cérébelleux. Le cortex envoie et reçoit beaucoup d'axones de ces noyaux, l'ensemble formant une substance blanche appelée médulla.



Médulla et cortex du cervelet.

Pédoncules cérébelleux

Le cortex est relié au reste du cerveau par plusieurs groupes d'axones appelés **pédoncules cérébelleux**. Le plus important d'entre eux forme les **fibres moussues**, qui proviennent du néocortex moteur, de noyaux dans le métencéphale et de la moelle épinière. À côté, on trouve aussi des **fibres grimpantes** qui proviennent exclusivement de l'olive inférieure. Les deux n'ont pas la même utilité : les fibres moussues envoient des informations motrices au cervelet, tandis que les fibres grimpantes ont un rôle dans l'apprentissage moteur. Dans les grandes lignes, ces fibres peuvent se connecter à deux voies dans le cervelet. Une voie directe directement connectée aux noyaux, et une voie indirecte qui se connecte au cortex, lui-même connecté aux noyaux.

Cortex cérébelleux

Le cortex du cervelet est divisé en trois lobes, par les fissures primaires et postérieures :

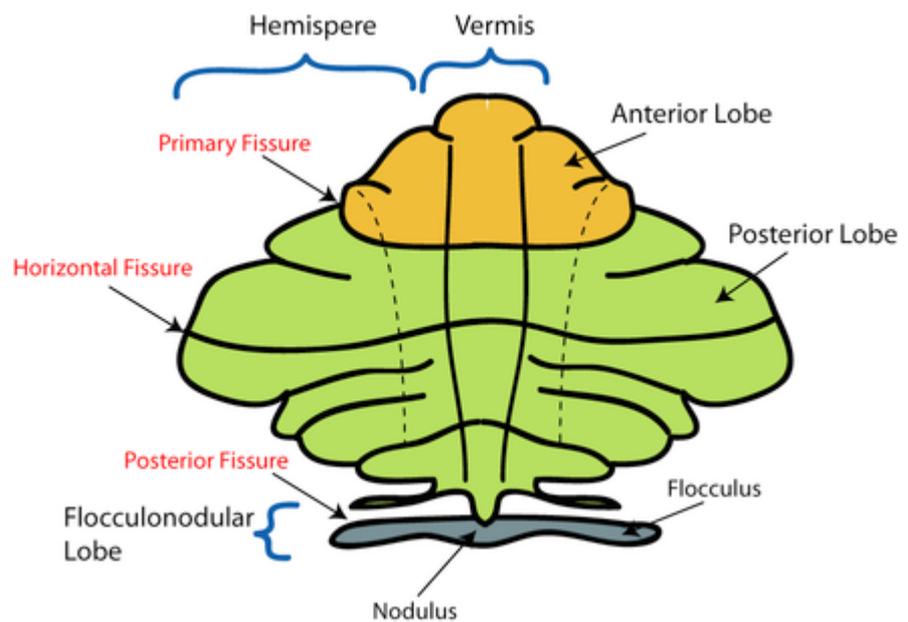
- le lobe flocculo-nodulaire, spécialisé dans l'équilibre ;
- le lobe antérieur (au-dessus du sillon primaire) ;
- et le lobe postérieur (en dessous du sillon primaire).

Chaque lobe peut être découpé en trois parties :

- un cérébrocerevet, spécialisé dans les mouvements précis ;
- un spinocerevet, spécialisé dans les mouvements grossiers des muscles proches du corps ;
- une bande de tissus spécialisée dans l'équilibre : le vermis.

Le cortex cérébelleux (du cervelet) est composé de trois couches, qui ont chacune des neurones bien spécifiques :

- une couche de cellules de Purkinje à la surface du cervelet ;
- une couche de cellules granulaires, appelée couche moléculaire ;
- et une couche d'axones et d'interneurones (cellules étoilées, notamment) à la base du cervelet.



Anatomie du cervelet.

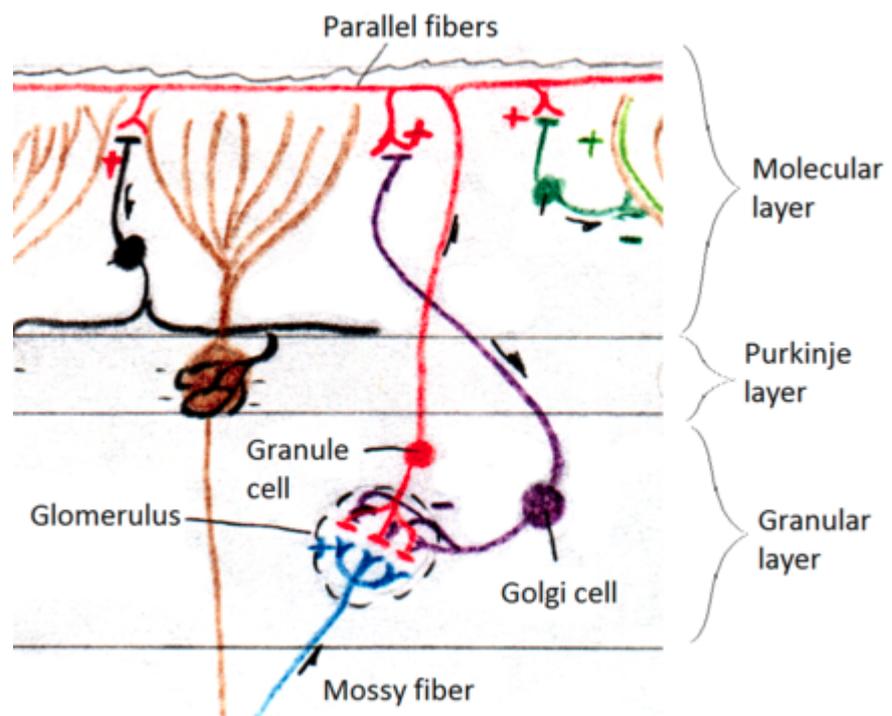


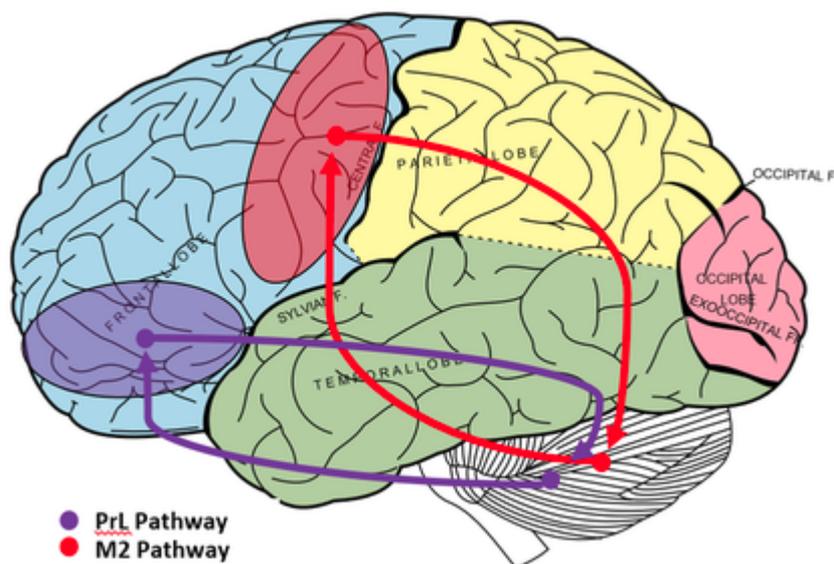
Illustration des fibres parallèles et de leurs connexions avec les cellules de Purkinje.

La première couche comprend plusieurs types de cellules, les plus nombreuses étant les cellules de Purkinje. La couche de cellules granulaires ne contient que des neurones granulaires. Les cellules granulaires émettent des axones vers les cellules de Purkinje, axones qui ont une forme assez spéciale. Ces axones traversent la couche granulaire, et se divisent en deux branches dans la couche des cellules de Purkinje. Ces axones ont donc une forme qui ressemble à un T. Les branches supérieures, c'est à dire la barre horizontale des axones en T, sont parallèles entre elles, d'où leur nom de fibres parallèles.

Ces axones en T font synapse avec les cellules de Purkinje. Fait étonnant, les cellules de Purkinje disposent leurs dendrites sur des plans parallèles. Et ces plans sont perpendiculaires aux branches supérieures des axones en T des cellules granulaires. Les cellules de Purkinje reçoivent aussi des informations via les fibres grimpantes en provenance de l'olive inférieure. On trouve aussi d'autres neurones, à savoir les cellules en corbeille et les cellules étoilées de la couche des cellules de Purkinje, et les cellules de Golgi de la couche moléculaire : ceux-ci ont une activité localement inhibitrice.

Noyaux du cervelet

Les cellules de Purkinje envoient leurs axones sur des amas de neurones cachés dans la substance blanche du cervelet : les **noyaux du cervelet**. Mais ces noyaux reçoivent aussi des axones provenant directement des fibres moussues et grimpantes. Ces noyaux émettent des axones vers le cortex frontal (qui font relai dans le thalamus) et vers la moelle épinière.



Voies de communication entre cortex et cervelet.

Les noyaux du cervelet sont au nombre de quatre : deux noyaux dentelés, un noyau interposé et un noyau vestibulaire. Ces noyaux reçoivent des informations à la fois provenant des fibres moussues et grimpantes, mais aussi du cortex cérébelleux. Pour la plupart, ces fibres prennent naissance dans le cortex moteur. Une petite partie provient des cortex sensoriels, notamment visuels ou somesthésique. Ces fibres font relai dans le thalamus et dans certains noyaux du mésencéphale et du météencéphale. Ces fibres se rejoignent avant d'entrer dans le cervelet pour former une sorte de grosse fibre : le pédoncule cérébelleux moyen. D'autres axones proviennent de noyaux profonds de la moelle épinière, des noyaux vestibulaires, et d'autres aires cérébrales du mésencéphale. Ceux-ci se regroupent, avec quelques axones sortant du cervelet, dans le pédoncule cérébelleux inférieur.

Le noyau vestibulaire reçoit des axones du cortex cérébelleux vestibulaire et envoie ses axones directement vers la moelle épinière, avec parfois un relai dans les noyaux vestibulaires. Celui-ci est essentiellement chargé de l'équilibre. Les autres noyaux émettent vers plusieurs régions du cerveau, via plusieurs voies. Une première voie émet des axones vers le cortex frontal, essentiellement vers le cortex moteur. Plus

précisément, les noyaux dentelés émettent des axones vers le cortex prémoteur, et le noyau interposé vers le cortex moteur. Mais ces axones font relai dans le thalamus. Une partie de ces axones se connecte non pas au thalamus, mais au noyau rouge du mésencéphale, qui se connecte à l'olive inférieure : ce circuit neuronal forme une boucle, le cervelet envoyant des informations à des aires qui lui renvoient leurs informations. Une autre voie émet des axones vers la formation réticulée et les noyaux du colliculus supérieur.

Fonction

Après avoir vu l'anatomie du cervelet, il est maintenant temps de voir quelle est sa fonction, quels sont les traitements que peut faire de cervelet. Le cervelet est évidemment impliqué dans la motricité. Il possède deux rôles importants, et travaille de concert avec d'autres aires cérébrales pour arriver à ses fins.

Correction de l'erreur motrice

Une première indication sur le rôle du cervelet est donnée par les conséquences de ses lésions. Suivant la zone du cervelet qui est touchée, les symptômes ne seront pas les mêmes. Une lésion du vestibulocervelet cause des problèmes d'équilibre, avec une difficulté à se tenir debout. Une lésion du spino ou du cérébrocervelet cause des problèmes de coordination des mouvements : les mouvements sont grossiers et ratent leur cible, les mouvements fins étant presque impossibles. Les mouvements sont maladroits, semblables à ceux d'une personne ivre. D'ailleurs, la démarche d'une telle personne vient du fait que l'alcool perturbe temporairement le fonctionnement du cervelet. On dit que le patient avec un cervelet endommagé est atteint d'**ataxie cérébelleuse**.

Le rôle principal du cervelet est donc de corriger les mouvements fins, en corrigeant de potentielles erreurs de trajectoire. On dit qu'il corrige l'**erreur motrice**. Pour cela, le cervelet compare le mouvement réellement effectué avec une version mémorisée du mouvement, afin de détecter l'erreur motrice. Le cervelet envoie alors un signal d'erreur motrice aux autres aires du cerveau, qui leur indique quelle est la différence entre le mouvement à effectuer et le mouvement que le cortex moteur a initié. Ce signal est envoyé par les noyaux du cervelet aux autres aires du cerveau. Pour comprendre un peu mieux comment est généré ce signal, il faut savoir que les cellules de Purkinje ont une influence inhibitrice sur les noyaux, alors que les connexions des fibres moussues sont excitatrices. Dans les grandes lignes, la voie directe inverse le signal provenant des autres aires cérébrales, signal qui représente le mouvement réellement effectué : l'ensemble forme une boucle inhibitrice. On ne sait pas très bien où a lieu la comparaison entre mouvement effectué et mouvement à effectuer, mais la boucle inhibitrice a clairement un rôle à jouer. Les modèles mathématiques du fonctionnement du cervelet sont aujourd'hui nombreux et aucun consensus ne semble se dégager.

Apprentissage moteur

Le cervelet a aussi un rôle dans l'apprentissage moteur. Mais on sait que ce rôle est toutefois assez indirect, même si une lésion du cervelet empêche le sujet d'apprendre efficacement de nouveaux mouvements : vu qu'il ne corrige pas l'erreur motrice, l'apprentissage est presque nul. Des expériences sur des singes montrent bien cet effet des lésions cérébelleuses. Dans ces expériences, des singes doivent regarder une série d'images, et doivent notamment maintenir leur regard sur un objet mobile. Dans ces expériences, les

singes doivent régulièrement déplacer la direction du regard, les yeux se déplaçant par à coup, en sautant rapidement d'un point de fixation à un autre : ces à coup sont appelés des saccades oculaires. Si on endommage les muscles qui contrôlent ces saccades, le singe doit s'adapter à ces lésions. Ainsi, si on endommage un muscle qui fait tourner l'œil vers la droite, les saccades dans cette direction seront plus faibles. Le singe ratera donc sa cible, le regard ne se déplaçant pas assez loin. Mais avec le temps, un singe dont le cervelet est sain apprendra progressivement à compenser ce handicap. Par contre, un singe avec un cervelet endommagé ne le pourra pas : ses saccades oculaires rateront systématiquement leur cible. Ainsi, on voit que le cervelet peut modifier la représentation qu'il se fait d'un mouvement pour adapter son calcul d'erreur motrice.

Cet apprentissage ne fait pas intervenir que le cervelet, mais aussi l'olive inférieure. Des personnes avec une olive inférieure endommagée ont les mêmes déficits d'apprentissage moteur que les patients atteints de lésion au cervelet. Cela provient du fait que c'est l'olive inférieure qui contrôle la plasticité synaptique des cellules de Purkinje. En effet, les fibres grimpantes provenant de l'olive inférieure s'enroulent autour des dendrites des cellules de Purkinje : elles peuvent ainsi coordonner les effets de plasticité synaptique de ces cellules. L'effet de ces synapses est dépressif : elles induisent une dépression synaptique à long terme.

Conditionnement classique

Le cervelet semble aussi jouer un rôle dans ce qu'on appelle le **conditionnement moteur de Pavlov**. Celui-ci associe une sensation à une réponse motrice. La sensation est ce qu'on appelle un stimulus, qui peut-être visuel (flash lumineux), auditif (cri, bruit soudain), etc. La présentation d'un stimulus va automatiquement déclencher une réponse de l'animal, un mouvement stéréotypé. Par exemple, la majorité des animaux a tendance à sursauter quand il entend un bruit soudain. De manière générale, toute perception imprévue et de forte intensité déclenche automatiquement une réaction de surprise, voire de peur. Un simple flash lumineux, un bruit soudain, un choc électrique, suffisent à déclencher ce genre de réactions chez tous les animaux. On dit aussi qu'il existe une association entre le stimulus et la réponse apportée. Certains stimulus déclenchent ces réponses motrices sans apprentissage supplémentaire : soit ils ont déjà été appris, soit ils sont innés : ce sont des stimulus inconditionnels. À côté, certains stimulus ne déclenchent pas de réponse sans apprentissage : ces stimulus sont appelés des stimulus neutres. Le conditionnement de Pavlov consiste à associer ces stimulus neutres à une réponse, en présentant ces stimulus neutres avant un stimulus inconditionnel. À force de répéter cette co-présentation des stimulus neutres et inconditionnels, le stimulus neutre finira par déclencher le comportement tout seul, sans la présence du stimulus inconditionnel : le stimulus neutre devient un stimulus conditionnel.

Les expériences sur le sujet conditionnent un flash lumineux à un réflexe de clignement des paupières. Le stimulus inconditionnel utilisé est un petit jet d'air non-douloureux envoyé sur l'œil. Ce conditionnement est particulièrement bien conservé chez presque toutes les espèces de vertébrés. De manière générale, le cervelet semble être l'endroit où se situe ce conditionnement : les patients chez qui le cervelet est endommagé ne peuvent ainsi pas apprendre ce conditionnement. À l'heure actuelle, on connaît le circuit qui permet l'apprentissage de ce réflexe conditionné. On sait que le stimulus inconditionnel, le jet d'air sur la cornée, est capté puis envoyé à l'olive inférieure. Le stimulus neutre est quant à lui capté puis envoyé aux noyaux du pont. Ces deux noyaux émettent des axones vers le cervelet, où s'effectue l'association entre stimulus neutre et réponse. Le cervelet émet ensuite des axones vers les noyaux rouges qui commandent le clignement des paupières.

Fonctions intellectuelles

Le cervelet émet aussi quelques axones en direction du cortex frontal non-moteur et du cortex pariétal. Dans ces conditions, il se peut qu'il ait une influence sur les fonctions intellectuelles supérieures. Cependant, cette influence est légère, preuve en est que des lésions au cervelet ne donnent pas de déficits clairement marqués. Mais quelques expériences récentes semblent indiquer que les patients avec des lésions au cervelet ont des déficits subtils dans des domaines comme la mémoire de travail, les fonctions exécutives ou la cognition spatiale.

La motricité oculaire

Les chapitres précédents se concentraient sur la motricité de manière générale, ce qui fait qu'il peut sembler étrange de parler spécifiquement de la motricité des yeux. Nous ne reviendrons pas sur les réflexes d'accommodation et de dilation de la pupille, qui ont été vus dans le chapitre sur la vision. Nous nous bornerons à rappeler que ces réflexes sont pris en charge par les noyaux d'Edinger-Westphal (dilatation de la pupille) et le prétectum (accommodation). Dans ce qui va suivre, nous allons étudier les mouvements des yeux dans leur orbite. Classiquement, les chercheurs font la différence entre deux grands types principaux de mouvements oculaires : les **saccades** et les **mouvements de poursuite**. Les mouvements de poursuite permettent de garder la direction du regard centrée sur un objet. Par contre, les saccades sont des déplacements rapides des yeux, qui servent à changer rapidement la direction du regard d'un objet vers un autre.

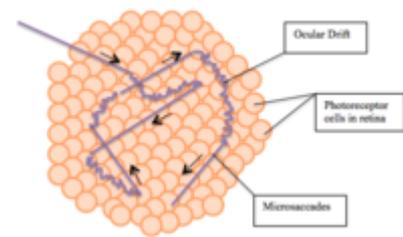
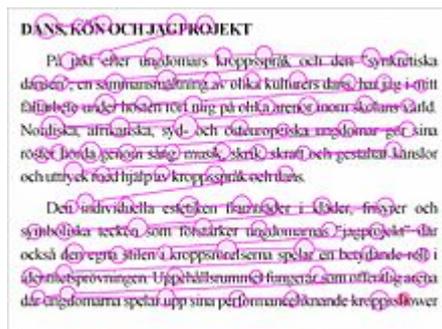


Illustration des deux types de mouvements oculaires principaux : les saccades et mouvements de poursuite.

Les saccades permettent de balayer rapidement le champ visuel, pour se faire une idée générale du contenu d'une image. L'existence des saccades est lié au fait que seule la fovéa a une vision assez précise pour voir les détails d'une scène. Le seul moyen de voir le contenu d'une scène est donc de la balayer avec les yeux, histoire que la fovéa aie accès à un maximum du champ visuel. Un bon exemple est le cas de la lecture, où les saccades oculaires permettent de fixer les yeux sur les mots à lire. Vu le faible champ visuel capté par la fovéa, seule une partie des mots est vue en une seule fois. Pour balayer une ligne de texte, les yeux doivent balayer toute la ligne en passant d'un mot ou morceau de texte à un autre.



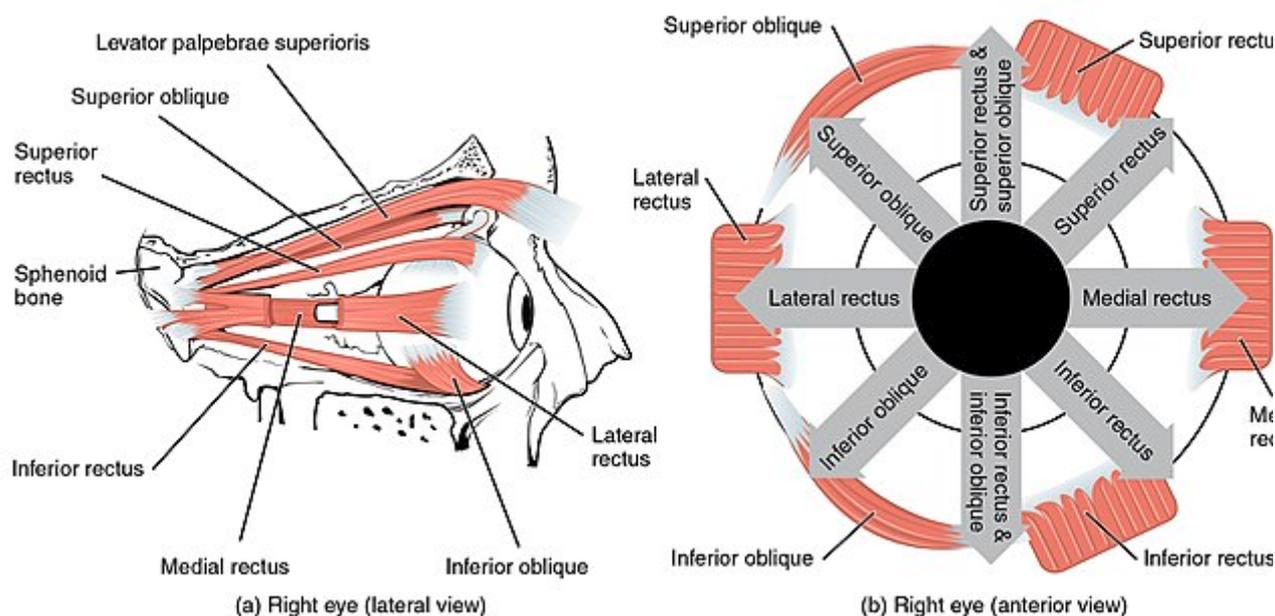
Fixations oculaires et saccades lors de la lecture d'un texte.

La commande des mouvements oculaires

Le déplacement des yeux est pris en charge par tout un ensemble d'aires cérébrales spécialisées. Le fait est que les mouvements des yeux sont contrôlés non seulement par les aires cérébrales vues précédemment, mais aussi par tout un ensemble de noyaux localisés dans le tronc cérébral. La motricité oculaire est commandée par des nerfs crâniens spécialisés, eux-même commandés par des noyaux dédiés et une portion bien délimitée du cortex frontal.

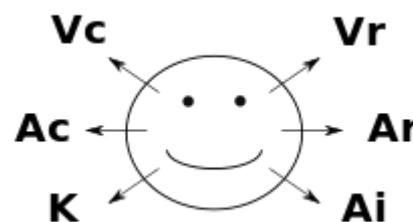
Les muscles extra-oculaires

Les mouvements des yeux dans les orbites sont possibles grâce à l'existence des **muscles extra-oculaires**. Ceux-ci sont directement arrimés sur les yeux, ainsi qu'au fond de l'orbite oculaire. On pourrait croire que quatre muscles pourraient suffire pour déplacer les yeux : deux pour les mouvements haut/bas et deux autres pour les mouvements droite/gauche. Et bien ces mouvements sont pris en charge par les muscles droits : les mouvements droite/gauche sont le fait des muscles droit médian et latéral alors que les mouvements haut/bas sont le fait de deux quatre muscles. Précisément, ils sont le fait des muscles droits inférieur et supérieur, auxquels il faut ajouter les muscles obliques, qui permettent des mouvements obliques des muscles plus aisés. Pour résumer, les muscles extra-oculaires sont au nombre de six et portent les noms de muscle droit supérieur, muscle droit inférieur, muscle droit médian, muscle droit latéral, muscle oblique supérieur et muscle oblique inférieur.



Muscles extra-oculaires.

Ces muscles permettent de faire six types de mouvements élémentaires, chaque mouvement des yeux étant une combinaison de ces six mouvements élémentaires. La contraction du muscle latéral fait bouger l'œil vers la droite, tandis que la contraction du muscle médian le fait bouger vers la gauche. La contraction des muscles droits inférieur et supérieur va faire bouger l'œil dans un mouvement oblique vers la droite, mouvement oblique dirigé soit vers le haut, soit vers le bas. Les muscles grand et petit oblique font la même chose, si ce n'est que le mouvement oblique est dirigé vers la gauche. En contrôlant la force de contraction de chaque muscle, le cerveau peut faire bouger l'œil où il souhaite.



Mouvements oculaires élémentaires.

Aux muscles précédents, il faut ajouter les **muscles des paupières**. Ceux-ci sont au nombre de trois : le muscle orbiculaire ferme les paupières tandis que le muscle releveur de la paupière supérieure et le muscle de Müller l'ouvrent.

Les nerfs oculomoteurs et leurs noyaux

La contraction/décontraction des muscles précédents est commandée par l'intermédiaire de trois nerfs crâniens : les nerfs trochléaire, oculomoteur commun et oculomoteur externe. Les noyaux de ces trois nerfs se situent dans le tronc cérébral. Ces nerfs crâniens portent les numéros 3, 4 et 6. L'innervation de chaque muscle provient de ces trois nerfs, avec des différences selon les muscles. Le schéma de droite indique quel nerf innerve tel ou tel muscle.

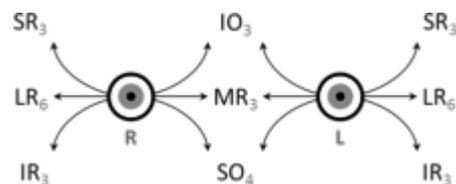
Nerfs oculomoteurs
Nerf oculomoteur commun (III)
Nerf trochléaire ou pathétique (IV)
Nerf oculomoteur externe ou abducens (VI)

Les noyaux du nerf crânien oculomoteur commun (III) sont au nombre de trois, les noyaux d'Edinger-Westphal en étant un. Ces trois noyaux émettent chacun des faisceaux qui se regroupent pour former le troisième nerf crânien oculomoteur commun. Il innerve tous les muscles extra-oculaires, à l'exception du muscle supérieur oblique et du muscle latéral. Il innerve aussi le muscle releveur des paupières supérieures et les muscles de la pupille (via les noyaux d'Edinger-Westphal). Une atteinte de ce nerf se traduit par une chute de la paupière (aussi appelée ptosis), une difficulté/incapacité à déplacer les yeux en haut et en bas, et une dilatation de la pupille permanente (mydriase). Les autres nerfs n'innervent qu'un faible nombre de muscles extra-oculaires, leur lésion donne des déficits moins marqués, les yeux pouvant encore bouger presque convenablement.

Les noyaux oculomoteurs du tronc cérébral

La direction des saccades est commandée par deux noyaux moteurs, qui agissent directement sur les noyaux des nerfs crâniens oculomoteurs. Ces deux structures sont appelées respectivement la formation réticulée pontique paramédiane, et le noyau intersticiel rostral. Le premier gère les mouvements horizontaux des saccades, alors que le second commande les mouvements verticaux. Ces deux structures sont innervées directement par le cortex oculomoteur et par les colliculus supérieurs.

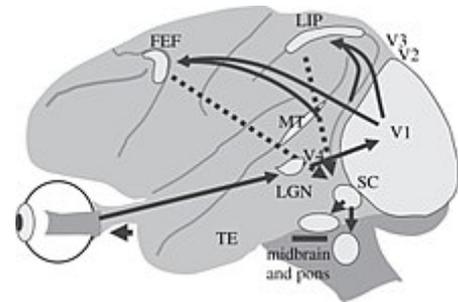
Il faut aussi citer quelques réflexes pris en charge par des noyaux du tronc cérébral. Certains ont déjà été vus dans les chapitres précédents, comme les réflexes oculomoteurs liés à l'équilibre. Souvenez-vous que dans le chapitre sur l'équilibration, nous avons dit que les mouvements de la tête entraînent des mouvements réflexes des yeux, afin de conserver la direction du regard. Ainsi, si vous vous tournez ou bougez la tête alors que vous regardez une cible immobile, votre regard pointera toujours vers la même cible à tout moment. C'est un réflexe appelé réflexe vestibulo-oculaire. Ce circuit réflexe commence dans les noyaux vestibulaires, qui innervent les noyaux des nerfs crâniens (du troisième nerf crânien, pour être précis). Il faut aussi citer le rôle important du cervelet dans le contrôle des mouvements oculaires. Celui-ci modulant l'ensemble des mouvements, il ne faut pas s'étonner que les mouvements des yeux ne fassent pas exception.



Innervation des muscles extra-oculaires par les nerfs crâniens. Abréviations : SO = supérieur oblique, IO = inférieur oblique, MR = muscle droit médian, LR = muscle latéral droit, SR = muscle supérieur droit, IR = muscle inférieur droit. Le numéro du nerf crânien innervant est indiqué sous le nom du muscle.

Les aires de commande oculomotrices

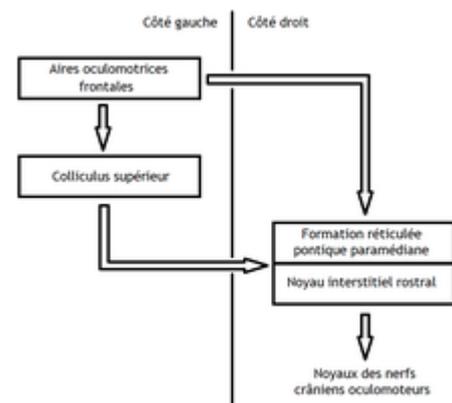
Dans le cerveau, diverses aires cérébrales collaborent pour commander les mouvements des yeux. Les noyaux des nerfs crâniens sont les aires finales, celles qui commandent directement les mouvements des yeux. Mais ils collaborent avec d'autres formations, dont la formation réticulée et le cortex frontal. Dans les grandes lignes, deux aires cérébrales initient en commandant les saccades oculaires : le colliculus supérieur et le cortex frontal. Ces deux structures innervent le noyau interstitiel rostral et la formation réticulée pontique médiane. Ces deux structures sont redondantes : le colliculus supérieur joue le même rôle que les aires corticales chargées des saccades. La raison est que le colliculus est évolutivement plus ancien, les aires corticales oculomotrices étant plus récentes, présentes uniquement chez les mammifères. Chez les vertébrés "inférieurs", le colliculus est seul en charge des saccades oculaires. Par la suite, les mammifères ont vu croître le cortex moteur, qui a pris en charge les saccades oculaires. On peut voir la relation entre colliculus supérieur et aires oculomotrices corticales comme un équivalent de la relation noyau rouge - cortex moteur, mais pour la vision.



Aires cérébrales de commande des saccades, et leurs connexions.

Le colliculus supérieur

Au niveau du tronc cérébral, les saccades oculaires sont prises en charge par le **colliculus supérieur**. Le colliculus supérieur est un noyau assez particulier, vu qu'il est organisé en plusieurs couches de neurones : 7 couches au total. Ces 7 couches sont regroupées selon leur fonction en deux sections : les couches sensorielles et les couches motrices. Les couches les plus en surface sont des couches dites optiques, ce nom trahissant le fait qu'elle est innervée par des axones du nerf optique. Elle traite les informations visuelles, essentiellement pour détecter les mouvements et analyser les potentiels points d'intérêt. Les couches plus profondes sont des couches purement motrices, qui forgent une commande motrice, une saccade oculaire. Ces couches motrices sont certes innervées par les couches visuelles, mais aussi par d'autres afférences sensorielles. Par exemple, des fibres nociceptives ou proprioceptives font synapse sur les couches motrices. Cela fait que l'on parle parfois de couches lemniscales au lieu de couches motrices, pour faire apparaître les afférences provenant du système lemniscal.



Commande des saccades oculaires par le cortex moteur et les colliculus supérieurs.

Les aires oculomotrices corticales

Dans le cortex frontal, l'initiation des mouvements oculaires et leur commande commence dans le cortex, dans plusieurs aires spécialisées dans le mouvement des yeux. La principale est l'**aire oculomotrice frontale**, aussi appelée *frontal eye field*, secondée par l'**aire oculomotrice supplémentaire**, sans

compter diverses portions du cortex pariétal : l'**aire intrapariétale latérale** et le **sillon intrapariétal**. Ces aires ont des rôles distincts : certaines gèrent les mouvements soudains des yeux, appelés saccades, tandis que d'autres commandent les mouvements de poursuite, qui ciblent un objet en mouvement. Toutes ces aires communiquent naturellement avec les aires du cortex visuel, afin de contrôler correctement les mouvements des yeux. L'aire oculomotrice frontale et le sillon intrapariétal sont en charge des saccades, les autres aires gérant les mouvements de poursuite.

L'aire oculomotrice frontale est celle qui a été découverte la plus précocement par les savants. Dès 1875, David Ferrier avait remarqué que l'activation de cette aire se traduisait par des mouvements des yeux et de la tête. Certains de ses confrères avaient aussi remarqué que la lésion de cette aire se traduisait par des déficits oculomoteurs assez francs. Mais ces études montraient aussi des résultats assez difficiles à interpréter, y compris à l'heure actuelle. En premier lieu, la lésion entraînait aussi de profonds déficits cognitifs et intellectuels. Une interprétation encore considérée comme valable, est que ces déficits sont des déficits attentionnels? Cela expliquerait le rôle de cette aire, qui serait non pas de commander les mouvements des yeux, mais de fixer l'attention sur un point précis du champ visuel. Ensuite, les déficits consécutifs à la lésion sont parfois temporaires et régressent souvent, ce qui se marie assez mal avec le fait que cette aire prendrait spécifiquement en charge le mouvement des yeux. On explique cela par la redondance du colliculus supérieur, qui prendrait en charge les saccades quand le cortex frontal est lésé. D'ailleurs, il semblerait que les saccades ne disparaissent définitivement que quand le colliculus supérieur et l'aire frontal oculomotrice sont toutes deux lésées.

Les troubles de la motricité oculaire

Toute atteinte des muscles extra-oculaires ou des centres de commande centraux entraîne des déficits plus ou moins élaborés. Le plus commun de ces troubles est le **nystagmus**, un symptôme qui consiste en une oscillation de la direction du regard. Celui-ci se manifeste par un déplacement lent de l'œil dans une direction précise, suivi par une saccade oculaire qui ramène l'œil dans la direction opposée. Ce mouvement donne l'impression que la direction du regard dérive, avant que la saccade remette l'œil dans sa position initiale, corrige la dérive oculaire. Un nystagmus peut être totalement normal : toute personne qui regarde une scène défiler montrera un nystagmus. Par exemple, toute personne qui regarde le paysage défiler par la fenêtre d'un train en marche montrera un nystagmus. Mais ce nystagmus est un nystagmus normal, appelé nystagmus optocinétique. Dans le même genre, les personnes endormies ont des nystagmus lors de leur sommeil paradoxal. Mais le nystagmus peut aussi apparaître dans des circonstances autres, ce qui traduit son origine pathologique. Le nystagmus peut être causé par toute lésion du système qui gère la motricité oculaire, que ce soit les aires corticales, le cervelet, les noyaux du tronc cérébral ou les nerfs crâniens. Plus rarement, les muscles extra-oculaires peuvent aussi dysfonctionner. Il se peut aussi que l'atteinte soit localisée assez loin des noyaux ou aires corticales de la motricité oculaire : une tumeur ou hémorragie peut parfaitement compresser le cerveau et faire dysfonctionner celles-ci.



Nystagmus
optocinétique.

Le maintien de la posture et le tonus musculaire

Peut-être avez-vous déjà entendu le terme "tonus musculaire", sans trop savoir ce qu'il signifie. Dans le langage commun, tonus est synonyme d'énergie, de vigueur. Cette signification intuitive est parfaitement applicable au tonus musculaire : il définit en quelque sorte l'énergie, la vigueur des muscles. Il va de soi que ce tonus musculaire est dépendant du contrôle moteur des muscles. Dans ce chapitre, nous allons voir à la fois le maintien de la posture et le tonus musculaire. Le choix de voir ces deux sujets dans un seul chapitre est assez facile à comprendre : le tonus musculaire est très important pour l'équilibre, le maintien de la posture : sans lui, nos muscles ne pourraient pas garder notre corps en position debout.



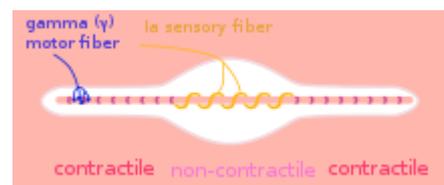
Humain en équilibre.

Le tonus musculaire

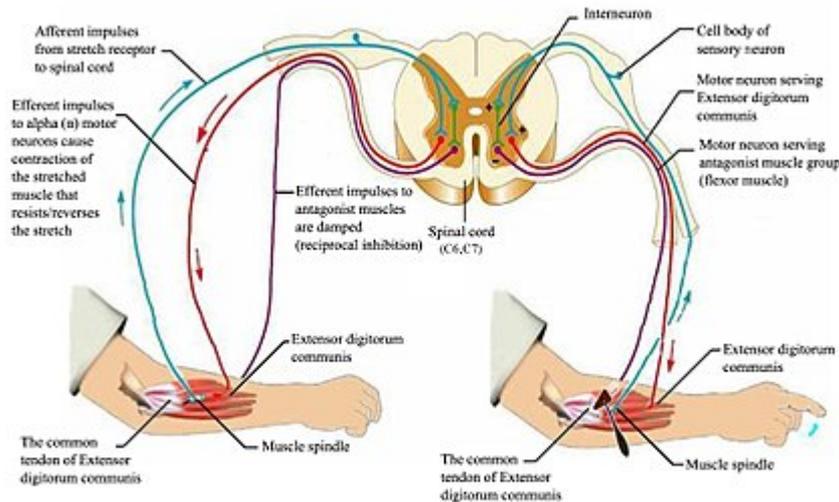
Le **tonus musculaire** correspond à l'état de contraction plus ou moins permanent des muscles, qui leur sert à lutter contre la gravité. En effet, les muscles sont tous légèrement contractés en permanence, y compris lors du sommeil. Ce n'est que quand on perd connaissance (lors de certains comas, notamment), ou lors de certains troubles moteurs, que ce tonus disparaît. On s'en rend alors compte assez facilement, en essayant de bouger le bras ou la jambe du patient : celle-ci n'oppose alors aucune résistance si le tonus a disparu.

Les circuits réflexes du tonus

Le tonus musculaire est maintenu en partie par un circuit réflexe, qui fait intervenir des récepteurs proprioceptifs internes aux muscles : le réflexe en question est appelé le **réflexe myotatique**. Pour rappel, ces récepteurs proprioceptifs en question sont les fuseaux neuromusculaires, des fibres musculaires spéciales. Ces fibres peuvent se contracter ou s'étirer, ce qu'elles font quand le muscle change de taille. Celles-ci sont entourées par des récepteurs spécifiques en forme de fils, qui entourent l'intérieur de ces fuseaux neuromusculaires. Ces récepteurs émettent des axones qui sortent du muscle et font synapse sur des motoneurones (d'où circuit réflexe). Lorsque le muscle s'étire ou se contracte, ces fibres vont suivre le mouvement : les récepteurs sensoriels entourant la fibre vont alors sentir ce mouvement et émettre des potentiels d'action. Ces potentiels d'action sont transmis jusque dans la moelle épinière, où ils font synapse sur un motoneurone qui commande la contraction du même muscle. Le motoneurone commande alors une contraction/étirement du muscle en question, de manière à contrecarrer le mouvement du muscle. Ainsi, si un muscle s'étire, le circuit réflexe va automatiquement compenser cet étirement en commandant une contraction (et inversement).



Fuseaux neuromusculaires.



Le circuit réflexe du réflexe myotatique.

Outre ces circuits réflexes, les fuseaux neuromusculaires sont innervés par des motoneurons dits gamma, qui contractent/décontractent ceux-ci. Ceux-ci permettent de régler le tonus musculaire voulu, celui de base : plus le motoneurone gamma émet de potentiels d'action, plus le tonus musculaire de base sera élevé.

Les troubles du tonus musculaire

Le tonus musculaire dépend fortement de l'intégrité des voies descendantes, ainsi que des aires cérébrales de la motricité. Divers troubles du tonus musculaire peuvent apparaître lors de pathologies diverses : section de la moelle épinière, maladie de Parkinson, etc. Par exemple, on a vu que les malades de Parkinson sont atteints d'une raideur qui les handicape dans leurs déplacements. Formellement, cette raideur est en partie causée par un tonus musculaire plus important que la normale. Leur tonus musculaire est alors trop important par rapport au tonus d'un sujet sain : on parle alors d'**hypertonie**. Cette hypertonie peut apparaître dans un grand nombre de syndrome neurologique, de même que son opposée l'**hypotonie**, caractérisée par un tonus diminué par rapport à la normale. En général, l'hypotonie a lieu quand le circuit du réflexe myotatique ne fonctionne plus, soit que les motoneurons soient endommagés, soit que les fibres proprioceptives Ia soient lésées. Dans cette situation, le réflexe myotatique est aboli et ne peut plus contracter les muscles, qui perdent tout tonus. L'hypertonie est plus compliquée à comprendre, mais elle implique une lésion des motoneurons gamma : ceux-ci ne peuvent plus commander la contraction de base, qui devient alors insensible à toute commande provenant du système nerveux central. Le tonus musculaire ne peut plus être modulé par le système nerveux central, et garde sa valeur non-commandée, valeur qui est hypertonique.

Hypotonies

Hypertonie et hypotonie sont souvent confondues avec les paralysies spastiques et plastiques, deux formes de paralysies qui se traduisent par des anomalies du tonus musculaire qui associent hypotonie/hypertonie

avec d'autres symptômes. La différence entre les deux provient du lieu de la lésion : un dysfonctionnement des motoneurons inférieurs entraîne une paralysie flasque alors qu'une atteinte des motoneurons supérieurs cause une paralysie spastique. Une lésion des motoneurons inférieurs entraîne une faiblesse musculaire ou une paralysie dite **paralysie flasque**, où les muscles perdent tout tonus musculaire. Les muscles sont totalement décontractés, immobiles, amorphes, flasques. On peut ainsi déterminer la localisation d'une lésion en fonction de la nature de la paralysie. De plus, les réflexes sont soit diminués, soit absents. Ce qui est logique, ces réflexes faisant intervenir le système nerveux périphérique, qui est lésé ici.

Hypertonies

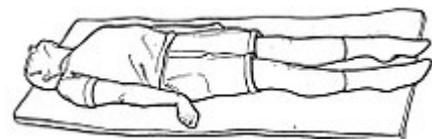
Une lésion des motoneurons supérieurs, cette paralysie est une **paralysie spastique**, les muscles voient leur tonus musculaire fortement augmenté : ils sont contractés en permanence. La contraction dépend fortement de la vitesse imposée au bras/jambes : plus on tente de les déplacer rapidement, plus le muscle s'opposera à leur mouvement. De plus, les réflexes sont généralement conservés. Ce qui est logique, ces réflexes faisant seulement intervenir le système nerveux périphérique, non lésé ici. Il se peut même que certains réflexes deviennent nettement plus amples, plus intenses, que les réflexes d'un patient sain : on parle alors d'hyper-réflexie. Une telle paralysie est synonyme d'une atteinte du système nerveux central, causée par un AVC, un trauma, ou une maladie quelconque.

On pourrait croire que la spasticité est la seule forme d'hypertonie, mais il n'en est rien. En réalité, il faut aussi citer l'hypertonie extra-pyramidale, aussi appelée **rigidité** ou raideur. La différence est que la spasticité est une hypertonie causée par une lésion du faisceau pyramidal, alors que la rigidité est causée par une lésion extra-pyramidale. La rigidité se caractérise par une contraction constante des muscles, qui est indépendante de la vitesse. Là où une spasticité se traduit par un tonus qui s'oppose activement aux mouvements des bras/jambes, la rigidité donne une résistance passive. Plus précisément, la contraction (le tonus) est dépendant de la vitesse imposée au bras/jambes dans le cas de la spasticité, alors qu'elle est totalement indépendante dans le cas de la rigidité. Cette dernière est typique dans la maladie de Parkinson, ce qui pousse à croire que la rigidité provient d'une atteinte des ganglions de la base.

Postures lésionnelles

D'autres anomalies du tonus peuvent s'observer lors de lésions corticales ou sous-corticales : ce sont les positions de décortication et de décérébration. La position de **décortication** s'observe suite à des lésions sous-corticales, qu'elles soient télencéphaliques ou diencephaliques. Elle se traduit par une légère flexion du tronc et des membres supérieurs (main, bras), alors que les membres inférieurs sont stables ou légèrement étirés (surtout aux extrémités). L'apparition de cette position signifie que les lésions se localisent au-dessus du mésencéphale.

La **position de décérébration** s'observe quant à elle quand le tronc cérébral est lésé. Cette position est approximativement l'inverse de la position de décortication : les membres supérieurs sont légèrement étirés et ont tendance à tourner sur eux-même en direction des avant-bras. Les membres inférieurs sont légèrement étirés eux-aussi, cependant. Ces deux positions sont clairement mauvais signe, surtout qu'elles ne s'observent que suite à des lésions assez graves, souvent lors des comas. Elles peuvent s'observer lors

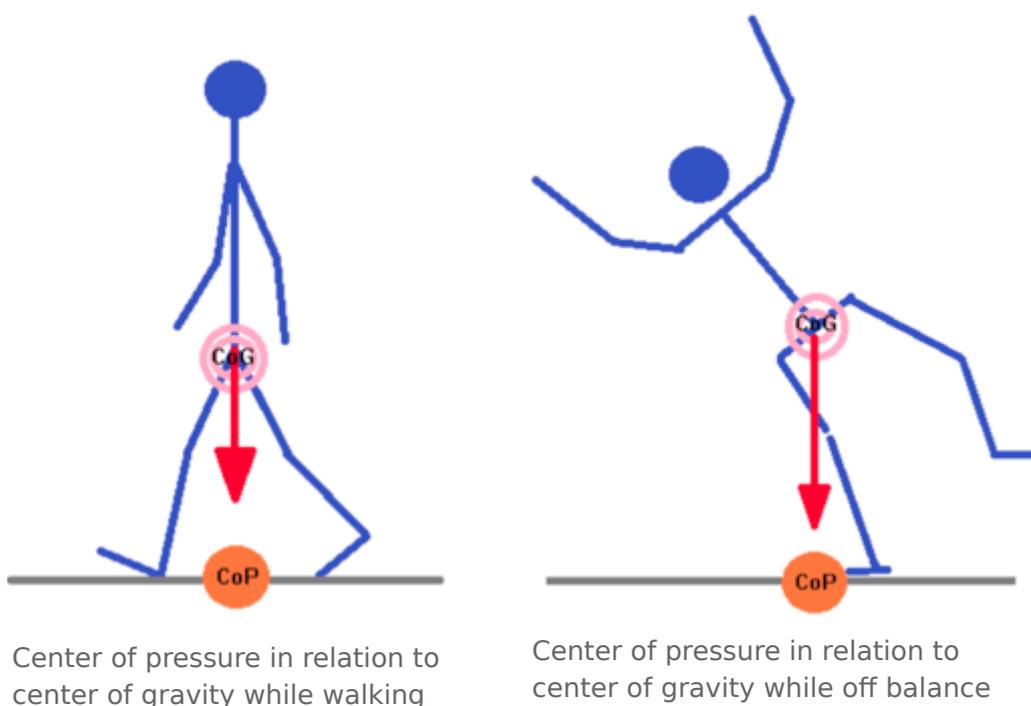


Position de décérébration.

d'un processus expansif (tumeur ou hémorragie), consécutif à une hémorragie cérébrale : elles sont alors signe qu'un engagement est en cours, au niveau du tronc cérébral. En clair c'est le signe que le patient a son pronostic vital engagé.

Le maintien de la posture

Garder l'équilibre est une chose assez complexe, mais relativement simple : le cerveau doit contrôler la position du **centre de gravité du corps**. Le centre de gravité du corps est simplement le centre du corps, l'endroit où l'on peut concentrer son poids et sa masse sans que cela change son comportement. Le cerveau doit juste faire en sorte que le centre de gravité du corps soit situé au-dessus de la base du corps, son **polygone de sustentation**. Celui-ci est la surface du sol délimité par les points sur lesquels notre corps "appuie". En clair, ce polygone est grosso-modo délimité par les deux pieds, du moins approximativement. Si le centre de gravité est situé à la verticale du polygone de sustentation, alors on ne tombe pas : le corps est en équilibre. Ce n'est que lorsque le centre de gravité sort de ce polygone qu'une chute a lieu.



Center of pressure in relation to center of gravity while walking

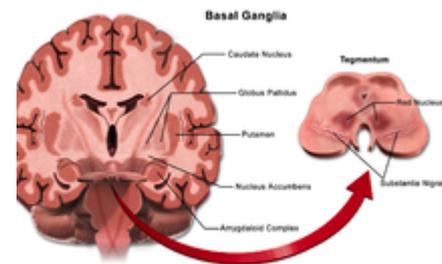
Center of pressure in relation to center of gravity while off balance

On a vu il y a quelques chapitres l'existence du système vestibulaire, qui permet de mesurer toute information en lien avec l'équilibre. On a vu que ces informations sont envoyées aux noyaux vestibulaires, qui eux-même font synapse avec les aires cérébrales liées au maintien de la posture. Sans compter que la proprioception joue aussi un grand rôle dans le maintien postural. Garder l'équilibre demande que votre cerveau commande des muscles, appelés **muscles posturaux**. Cette commande doit être suffisamment rapide, sans quoi le sujet peut tomber. C'est pour cela que de nombreux réflexes sont impliqués dans le maintien de la posture, les noyaux vestibulaires et proprioceptifs innervant directement la moelle épinière. Ces réflexes sont complétés par d'autres voies parallèles, qui impliquent le cervelet, les aires motrices corticales et/ou des noyaux du tronc cérébral. L'action de ces aires cérébrales permet aux muscles de conserver un tonus minimal nécessaire pour conserver la station debout : ce tonus minimal est appelé le

tonus de repos, ou tonus postural.

Le noyau rouge

Le **noyau rouge** est une structure du mésencéphale, qui donne naissance au faisceau rubrospinal de la moelle épinière. Son nom est lié à sa couleur rougeâtre, liée à la teneur en Fer de ses neurones. Du point de vue de l'évolution des espèces, le noyau rouge est la structure la plus ancienne en charge de l'équilibre ou de la locomotion. Les premiers animaux à disposer d'un noyau rouge sont apparemment certains reptiles et quelques poissons, dont les raies semblent être les cas les plus anciens. Chez ces animaux "peu évolués", le maintien de la posture est pris en charge par la moelle épinière, ainsi que par le noyau rouge. Chez les vertébrés plus évolués, le cervelet a pris de plus en plus d'importance par rapport au noyau rouge, avec lequel il travaille cependant de concert. Enfin, chez les primates, l'influence des aires corticales est devenue prédominante, avec l'implication secondaire du cervelet. Le noyau rouge a une influence nettement diminuée, potentiellement vestigiale. Chez les humains, le faisceau rubrospinal est si réduit qu'il n'innervent que les membres du haut du corps (les bras, avant-bras, mains, ...), alors qu'il innervent tous les membres chez les espèces plus anciennes.



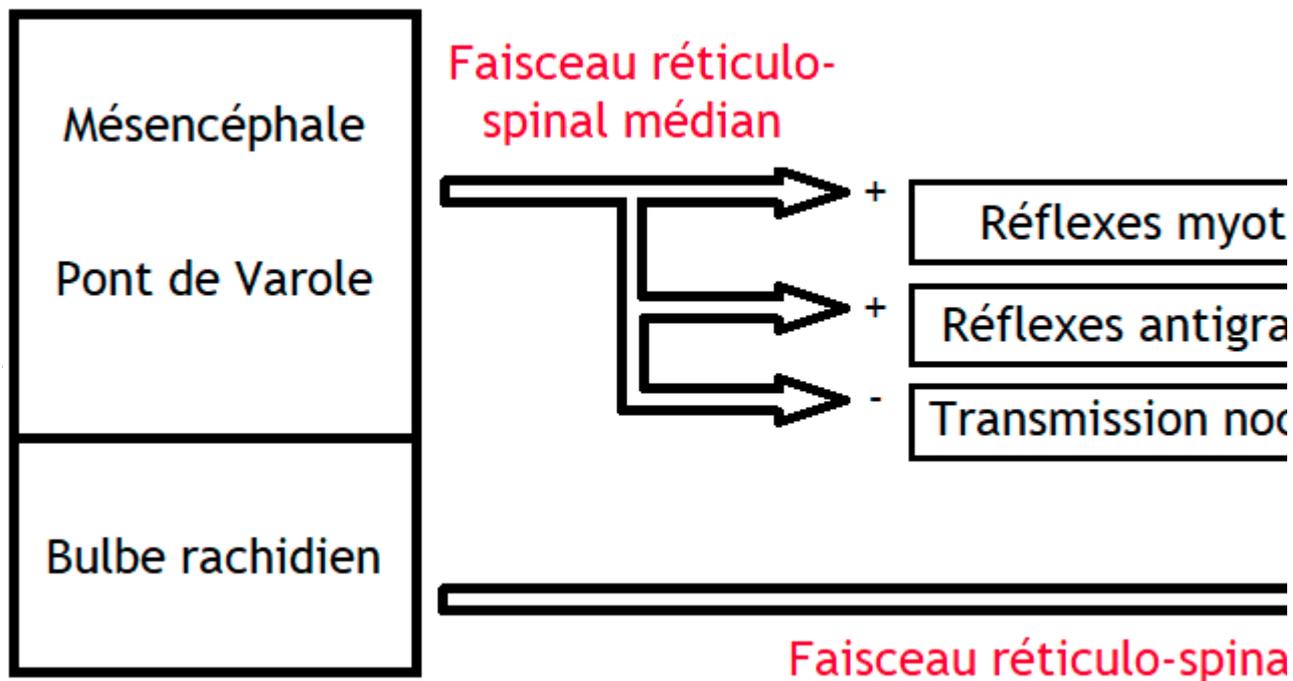
Position du noyau rouge.

Anatomiquement, le noyau rouge est composé de deux sous-noyaux : un noyau parvocellulaire composé de petites cellules (parvo = petit) et un noyau magnocellulaire composé de grosses cellules (magno = gros). Suivant les espèces, ces deux noyaux vont être plus ou moins développés. Par exemple, on observe un développement plus important du noyau parvocellulaire chez les primates, alors qu'il reste petit chez les autres espèces. On observe l'inverse pour le noyau magnocellulaire, qui est très développé chez les vertébrés "inférieurs", alors qu'il a une taille en déclin chez les primates. On peut remarquer que le noyau magnocellulaire est la source du faisceau rubrospinal, ce qui signifie qu'il est le seul à être impliqué dans l'équilibre et/ou la locomotion. On peut interpréter la réduction de la taille du noyau magnocellulaire comme le déclin du contrôle postural par le noyau rouge : les aires corticales et les voies pyramidales le remplacent. Le noyau rouge magnocellulaire serait conservé comme voie de secours en cas de lésion des voies pyramidales, comme semblent le suggérer quelques expériences sur des gibbons. Les fonctions de l'autre noyau sont moins claires, ce qui fait qu'il est difficile d'interpréter son développement.

La formation réticulée

La formation réticulée est la source du **faisceau reticulo-spinal**, un des quatre faisceaux extra-pyramidaux de la moelle épinière. De nombreux neurones de la formation réticulée innervent les motoneurones de la moelle épinière par l'intermédiaire du faisceau réticulo-spinal. Un bon exemple est celui des noyaux du Raphé du bulbe rachidien, qui innervent directement la moelle épinière, mais ceux-ci sont loin d'être les seuls. Quoi qu'il en soit, les motoneurones innervés par la formation réticulée sont des motoneurones alpha et gamma, ce qui signifie qu'elle commande le tonus musculaire aussi bien directement (motoneurones alpha) qu'indirectement (motoneurones gamma). L'innervation des motoneurones gamma sert essentiellement à contrôler les réflexes myotatiques, d'où une influence indirecte, là où l'innervation des motoneurones alpha permet une commande directe du tonus musculaire.

Pour simplifier, le faisceau réticulo-spinal est divisé en deux faisceaux plus petits : un **faisceau réticulo-spinal médian**, et un **faisceau réticulo-spinal latéral**. Les différences entre les deux sont à la fois anatomiques et fonctionnelles. Au niveau anatomique, le faisceau latéral naît dans le bulbe rachidien alors que le faisceau médian prend naissance dans le mésencéphale et le pont de Varole. Le premier transmet les innervation inhibitrices, à savoir qu'ils réduisent l'intensité du réflexe myotatique. Leur action est de diminuer la lutte contre la gravité. Le faisceau médian a une utilité exactement inverse : il transmet les influx nerveux activateurs, ceux qui favorisent la lutte contre la gravité. Ceux-ci augmentent l'intensité du réflexe myotatique spinal et vont aussi augmenter la lutte contre la gravité des muscles.



Le système nerveux endocrine

Le **système nerveux endocrine** est formé d'aires cérébrales qui fonctionnent de manière complémentaire pour maintenir certaines fonctions vitales. Il est impliqué dans la croissance, la régulation de la pression sanguine, le métabolisme, la reproduction, et quelques autres fonctions. Il s'agit formellement d'un ensemble de glandes, à savoir des amas de cellules qui secrètent des hormones dans le sang. La plupart des glandes sont situées en dehors du système nerveux, mais les trois aires cérébrales que nous allons voir font exception. Elles agissent sur le corps en sécrétant des hormones, en contrôlant la thyroïde ou d'autres organes. Nous allons ici étudier le système nerveux endocrine, à savoir la portion du système nerveux qui a un rôle hormonal. Cependant, précisons tout de suite que les aires cérébrales que nous allons voir n'ont pas toutes qu'un simple rôle endocrine, l'éventail de leurs fonctions étant assez large. Certaines commandent aussi le système nerveux autonome, ce qui est complémentaire de leur action endocrine.

L'anatomie du système nerveux endocrine

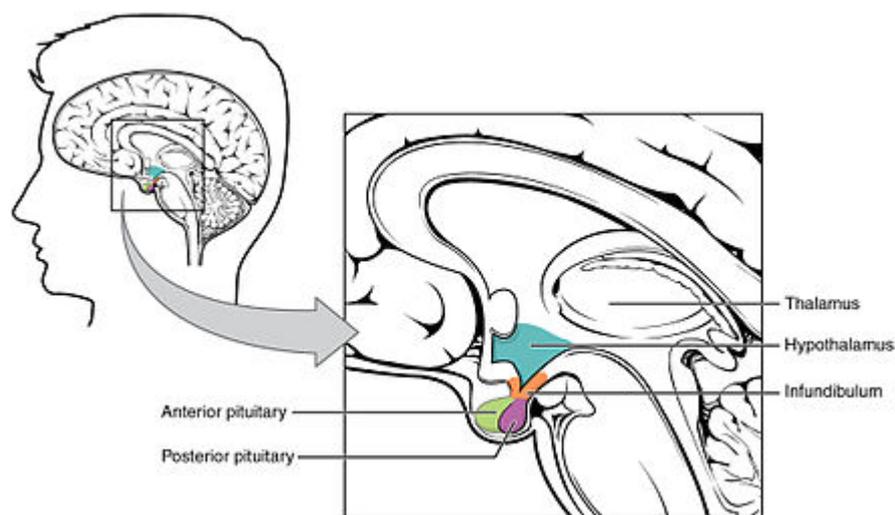
Le système nerveux endocrine est composé de plusieurs aires cérébrales aux fonctions bien distinctes, comme la commande de divers réflexes ou fonctions importantes pour la survie. Ce système contient, pour simplifier, deux types de structures : les glandes et les capteurs sensoriels endocrines. Les **glandes** sont le lieu de production et de sécrétion d'hormones, qui va voyager dans le sang pour agir sur un organe cible. On peut les voir comme une sorte de centre de commande à distance, qui donnent des ordres au cœur, au foie, aux glandes surrénales, etc. Le système nerveux endocrine comprend trois glandes principales : l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande pinéale. L'hypothalamus et l'hypophyse sont très proches l'une de l'autre et interagissent fortement entre elles. Il est d'usage de regrouper ces deux structures en une seule entité anatomique : le complexe hypothalamo-hypophysaire. La glande pinéale est un peu à part, bien qu'elle communique avec l'hypothalamus.

Ces glandes doivent adapter leur sécrétion aux besoins de l'organisme. Pour cela, elles ont besoin de signaux qui leur permettent de déterminer les besoins hormonaux. Par exemple, elles peuvent mesurer la quantité de sodium dans le sang, afin de savoir s'il faut sécréter l'hormone antidiurétique ou non. De même, le niveau de certaines hormones doit avoir une concertation sanguine bien précise, comprise dans un intervalle assez étroit. Les glandes sécrétrices doivent donc disposer en permanence de la concentration de l'hormone qu'elles secrètent pour savoir si elles doivent en relâcher dans le sang ou non. Bref, ces glandes sont couplées à des **capteurs sensoriels** qui captent certains signaux nerveux ou hormonaux. Dans la plupart des cas, la glande s'occupe elle-même de cette mesure : elle possède des récepteurs sensoriels à la surface de ses neurones. Mais dans d'autres cas, la mesure est prise en charge par des aires cérébrales spécialisées, séparées de la glande. D'un côté des glandes sécrétrices, de l'autre des aires cérébrales sensorielles endocrines. Dans ce qui va suivre, nous allons d'abord étudier les glandes, puis les organes sensoriels isolés.

Le complexe hypothalamo-hypophysaire

Le **complexe hypothalamo-hypophysaire** est un amas de noyaux inter-reliés, chaque noyau ayant une fonction assez spécifique. Ce complexe est richement vascularisé et est en contact direct avec le sang. Il faut

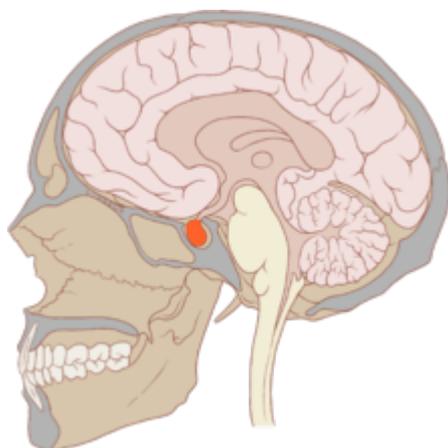
noter qu'il s'agit d'une des seules aires cérébrales qui n'est pas protégée par la barrière hémato-encéphalique. Sa localisation est très proche du chiasma optique (l'endroit où les nerfs optiques se croisent), les deux étant littéralement collés l'un à l'autre. Cela explique pourquoi les tumeurs hypothalamiques/hypophysaires engendrent souvent des troubles de la vision : ces tumeurs appuient sur les nerfs optiques, faisant dysfonctionner la vision. Généralement, une tumeur hypothalamique/hypophysaire se traduit parfois par une perte de la vision des deux côtés, ou d'un seul côté, parfois par une vision trouble, ou d'autres troubles de la vision. Le complexe hypothalamo-hypophysaire est composé de deux aires cérébrales : l'**hypophyse**, une glande, et l'**hypothalamus**, qui commande la sécrétion d'hormones par l'hypophyse. Les deux sont reliés par une mince extension de l'hypothalamus, en forme de fil, l'**infundibulum**. A ce complexe, il faut ajouter une troisième glande : la **glande pinéale**. Celle-ci est cependant localisée assez loin de l'hypothalamus, bien que ces deux structures soient en connexion directe.



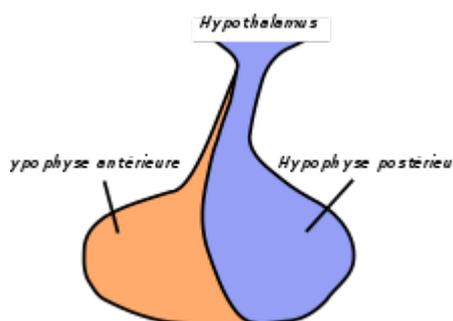
Localisation du complexe hypothalamo-hypophysaire.

L'hypophyse

L'hypophyse est subdivisée en deux compartiments relativement indépendants : l'**adénohypophyse**, et la **neurohypophyse**. On verra bientôt que ces deux compartiments ne sécrètent pas les mêmes hormones. La neurohypophyse sécrète uniquement de l'ocytocine et de la vasopressine, les autres hormones étant la chasse gardée de l'adénohypophyse. Qui plus est, la neurohypophyse a une autre différence avec l'adénohypophyse : elle ne produit pas les hormones qu'elle sécrète. L'ocytocine et de la vasopressine sont en effet synthétisées dans l'hypothalamus, dans deux noyaux bien identifiés. Ces deux hormones sont ensuite envoyées dans la neurohypophyse via l'infundibulum, pour y être stockées. Cette particularité fait qu'il est courant de dire que la neurohypophyse est une extension de l'hypothalamus, contrairement à l'adénohypophyse. Nous reviendrons dessus plus loin.



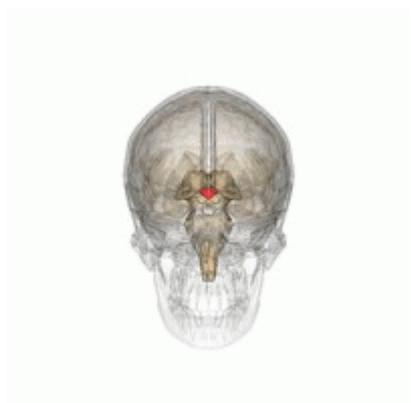
Localisation de l'hypophyse.



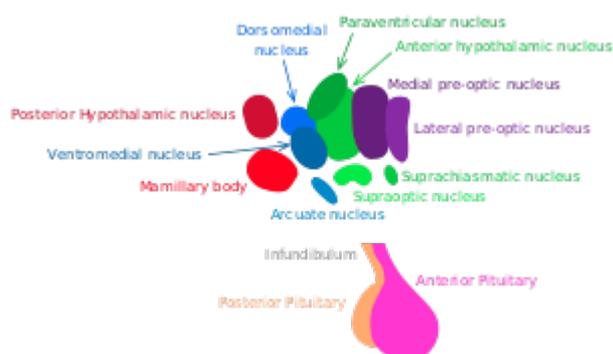
Adénohypophyse (hypophyse antérieure) et neurohypophyse (postérieure).

L'hypothalamus

L'hypothalamus est une structure complexe, composée d'un grand nombre de noyaux aux fonctions très diverses. On peut avoir une petite idée de l'éventail de ces fonctions en regardant les afférences de l'hypothalamus. On s'aperçoit alors que ces afférences proviennent de tout le cerveau, que ce soit du cortex ou du tronc cérébral. Par exemple, un noyau hypothalamique (le noyau suprachiasmatique) est innervé par le nerf optique, ce qui prouve son implication dans la vision. D'autres sont innervés par des faisceaux provenant des aires corticales du goût ou de l'odorat. Mais les afférences les plus importantes sont celles qui transmettent les sensations viscérales, en provenance du noyau du tractus solitaire, et celles en lien avec les aires limbiques du cortex. Les noyaux de l'hypothalamus sont regroupés dans trois structures : l'hypothalamus antérieur, l'hypothalamus postérieur, et l'hypothalamus tubéral. **L'hypothalamus antérieur** commande l'hypophyse et la glande pinéale. L'hypothalamus antérieur est subdivisé en deux portions, la première communiquant avec l'adénohypophyse, tandis que la seconde communique avec la neurohypophyse. La portion de l'hypothalamus qui communique avec la neurohypophyse est appelée le **système magnocellulaire**, l'autre étant appelé le **système parvocellulaire**.



Hypothalamus.



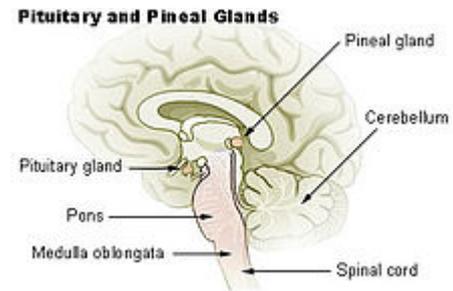
Complexe hypothalamo-hypophysaire.



Ant.

La glande pinéale

Si l'on veut détailler l'ensemble du système nerveux endocrine, il nous faut parler d'une autre glande : la **glande pinéale**. Il s'agit d'une glande cérébrale présente chez tous les vertébrés, à quelques exceptions près. Elle a la taille d'un grain de riz et est localisée entre les deux morceaux du thalamus. Cette glande sécrète une hormone qui induit l'endormissement et agit sur le rythme veille-sommeil : la mélatonine. Les cellules qui produisent la mélatonine dans la glande pinéale sont des cellules spécialisées qu'on ne retrouve pas ailleurs dans le corps : elles portent le nom de pinéaocyte. Nous reparlerons de cette glande dans le chapitre sur la régulation des rythmes circadiens.



Glande pinéale et hypophyse.

Les organes circumventriculaires

L'hypothalamus, l'hypophyse et la glande pinéale sont des glandes, à savoir des organes sécréteurs. La sécrétion des hormones est de leur fait, mais ces structures n'agissent pas isolément : elles doivent libérer leurs hormones quand la situation le demande. Pour cela, ces glandes doivent capter divers signaux sensoriels et agir en conséquence. Si la majorité de ces signaux sensoriels sont transmis par des nerfs ou des axones, certains font cependant exception à la règle. Ceux-ci n'utilisent pas la transmission nerveuse, mais la transmission hormonale : ces signaux sont des substances présentes dans le sang qui agissent sur la production des hormones. Capter ces substances est cependant assez compliqué pour les structures nerveuses endocrines, protégées qu'elles sont par la barrière hémato-encéphalique. Aussi, certaines aires cérébrales sont placées en dehors de la barrière hématoencéphalique et sont au contact direct du sang. Ces structures sont regroupées, avec certaines glandes endocrines sous le nom d'**organes circumventriculaires**.

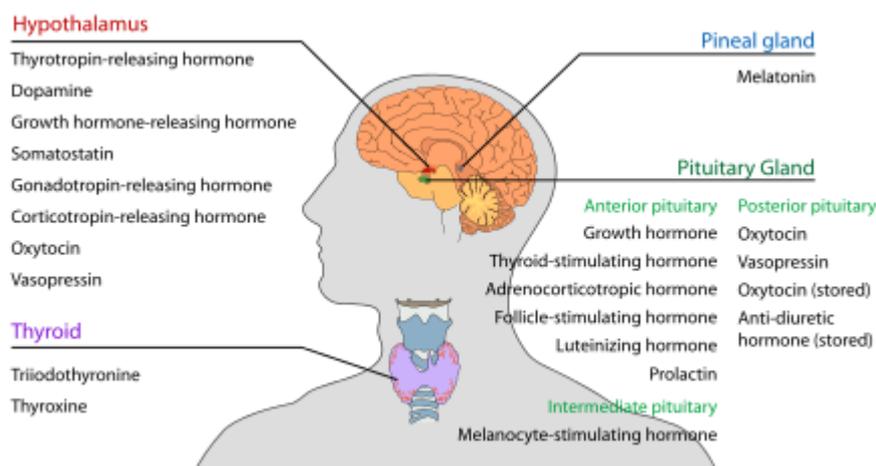
Ces organes sont simplement des structures cérébrales au contact direct du sang, peu importe qu'elles soient sécrétoires ou sensorielles. Par exemple, l'hypophyse et la glande pinéale font partie des organes circumventriculaires, au même titre que la portion médiane de l'hypothalamus et qu'une structure proche du troisième ventricule appelée l'organe subcommisural. Les quatre structures précitées sont les seules organes circumventriculaires sécréteurs. Les structures sensorielles sont moins nombreuses, au nombre de trois : l'area postrema, l'organe vasculaire de la lamine terminale, et l'organe subformical. Nous aurons peut-être l'occasion de voir ces trois structures dans les chapitres suivants, qui porteront sur la régulation cardiaque, la régulation osmotique ou d'autres fonctions. Pour le moment, nous allons juste dire que la fonction de ces trois structures est encore mal connue, la seule certitude étant pour l'importance de l'**area postrema** dans le réflexe de vomissement. L'area postrema analyse la quantité de toxines dans le sang, pour faire vomir si celle-ci devient trop importante. Elle communique avec le centre moteur du vomissement, situé à l'intérieur de la barrière hémato-encéphalique.

Les fonctions du système nerveux endocrine

Après avoir vu l'anatomie de l'hypothalamus et de l'hypophyse il est maintenant temps de voir à quoi ces deux structures servent. Le complexe hypothalamo-hypophysaire peut être vu comme un centre de

commande de nombreuses fonctions végétatives, dont celles du système nerveux autonome. Il est composé d'un grand nombre de noyaux qui ont chacun une fonction spécifique. Nous n'allons pas faire la liste de ces noyaux (ce qui serait trop long), mais simplement indiquer que la plupart servent à maintenir des paramètres vitaux, comme la pression sanguine, le rythme cardiaque, la sensation de faim, ou de soif, la transpiration, la température corporelle, etc. Mais certains noyaux ont des fonctions plus étonnantes. Par exemple, nous verrons dans les prochains chapitres les noyaux suprachiasmatique et préoptiques, chargés respectivement des rythmes circadiens et de l'homéostasie du sommeil. On pourrait aussi citer le noyau des corps mamillaires, impliqué dans la mémoire.

Mais l'hypothalamus n'a pas qu'une fonction végétative : il a aussi une fonction hormonale (endocrine). Le complexe hypothalamo-hypophysaire produit en effet un grand nombre d'hormones essentielles pour le fonctionnement harmonieux du corps. Le complexe hypothalamo-hypophysaire libère des hormones dans le sang. Cependant, il doit libérer juste ce qu'il faut d'hormones pour obtenir l'effet désiré. Pour cela, le complexe est gouverné par un mécanisme dit de **rétro-inhibition**. Dans le détail, une hormone va inhiber directement ou indirectement sa propre production. Les teneurs en hormones sont ainsi maintenues à des niveaux acceptables, conformes à ce qui est demandé par l'organisme. Pour faire simple, l'hypothalamus est un centre de commande qui contrôle deux autres glandes : l'hypophyse et la glande pinéale. Ces dernières libèrent des hormones dans la circulation sanguine quand l'hypothalamus l'ordonne. La majeure partie des hormones est libérée par l'hypophyse, la glande pinéale n'ayant qu'un rôle mineur. Elle sécrète une hormone appelée mélatonine, qui joue un grand rôle dans les rythmes circadiens (l'alternance jour-nuit) et le sommeil. Mais tout cela, nous allons le voir dans deux chapitres distincts : le premier parlera des rythmes circadiens, tandis que l'autre se focalisera plus sur le sommeil au sens large. Dans ce qui va suivre, nous allons surtout étudier le fonctionnement de l'hypophyse et sa commande par l'hypothalamus.

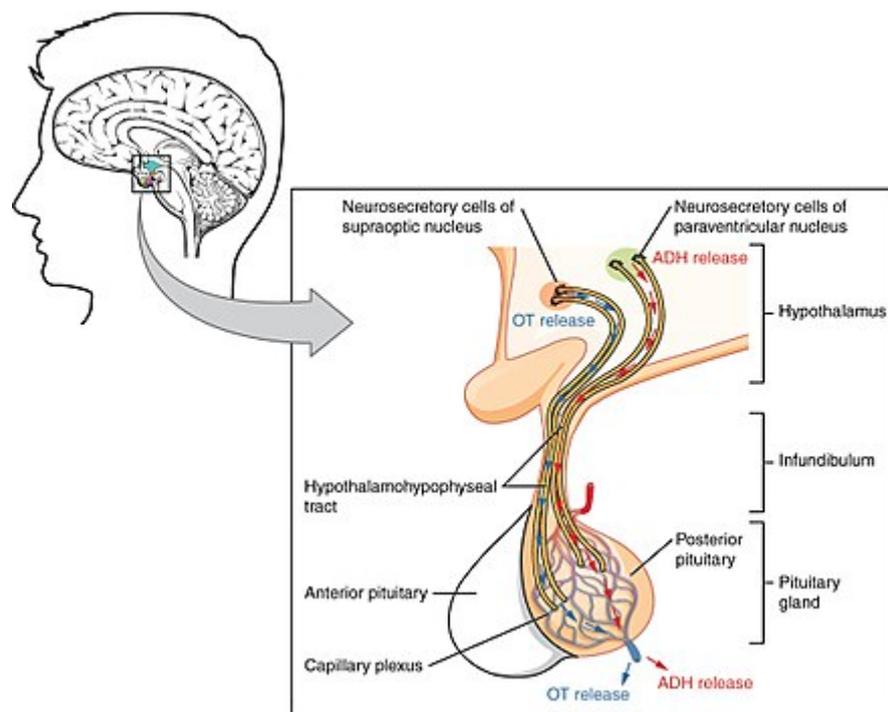


Système nerveux endocrine.

Les lieux et processus de production hormonaux

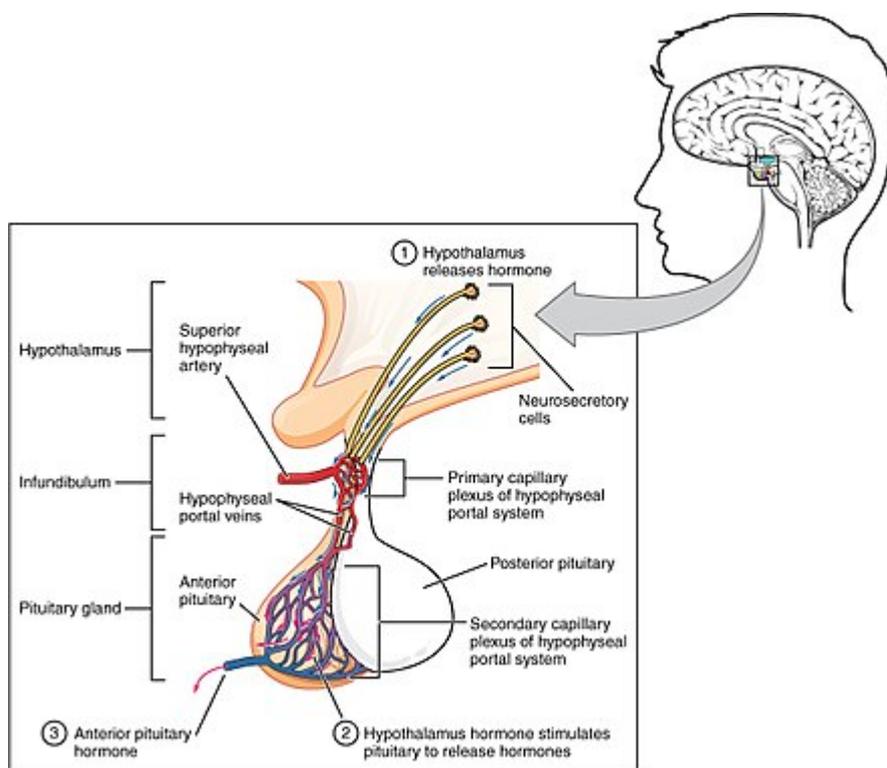
Contrairement à ce qu'on pourrait croire, aussi bien l'hypothalamus que l'hypophyse produisent des hormones et en libèrent dans le sang. Par exemple, certaines hormones sont produites par l'hypothalamus, mais sont libérées par l'hypophyse. Fait intéressant, ces hormones sont toutes libérées par la neurohypophyse, qui peut être considérée comme une extension de l'hypothalamus. La neurohypophyse ne

secrète pas d'hormone, mais sert de réservoir à quelques hormones produites par l'hypothalamus et de lieu de sécrétion pour celles-ci. Ces hormones neurohypophysaires sont la **vasopressine** (aussi appelée hormone anti-diurétique) et l'**ocytocine**. Ces deux hormones sont secrétés par deux noyaux de l'hypothalamus : le noyau supra-optique pour l'ocytocine et le noyau paraventriculaire pour la vasopressine. Ces deux noyaux émettent des axones qui rallient la neurohypophyse via l'infundibulum.



1807 The Posterior Pituitary Complex

Les hormones produites par l'adénohypophyse sont libérées sous l'influence indirecte de l'hypothalamus, qui ordonne la libération des hormones par l'hypophyse en ... libérant des hormones intermédiaires. Ces hormones intermédiaires permettent à l'hypothalamus de communiquer avec l'hypophyse, afin d'y activer ou inhiber la libération des hormones finales. Ce mécanisme est utilisé pour la production de prolactine, d'hormone de croissance, etc. Par exemple, l'hypothalamus produit de la **thyrotropin-releasing hormone release** et de la **corticotropin-releasing hormone release**, des hormones qui stimulent la libération de corticotrophine et de la thyrotrophine par l'hypophyse. Le transfert des hormones intermédiaires s'effectue par un lacis de vaisseaux sanguins, localisés au niveau de l'infundibulum (la tige qui relie hypothalamus et hypophyse). Ce lacis prend naissance au niveau de l'artère hypophysaire supérieure, qui se subdivise en un ensemble de capillaires au contact de l'hypothalamus. Ces capillaires absorbent les hormones intermédiaires à cet endroit et se dirigent en direction de l'hypophyse. Ces capillaires se rejoignent au niveau de l'infundibulum pour former la veine hypophysaire portale, qui se subdivise encore en un lacis de vaisseau sanguins au contact de l'hypophyse. Ceux-ci se rejoignent pour former une veine, dans laquelle circulent les hormones finales.



1808 The Anterior Pituitary Complex

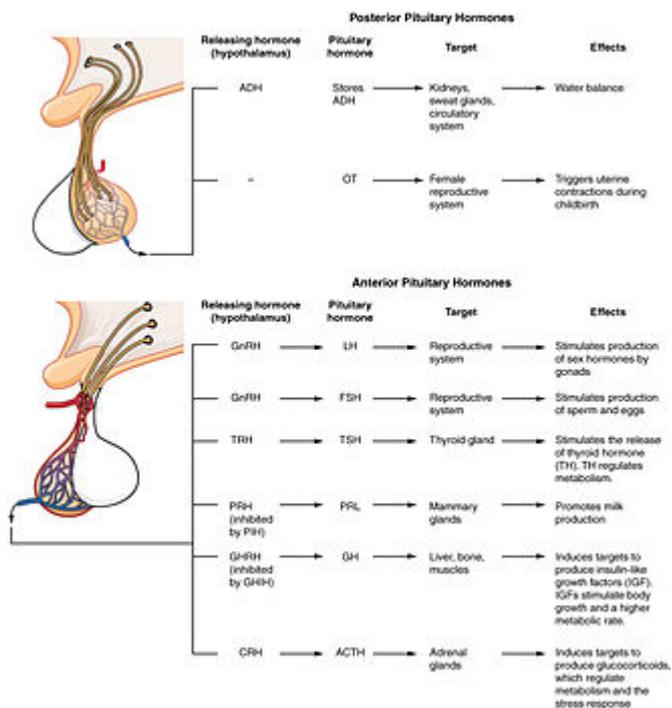
Les hormones produites

Pour résumer, l'adénohypophyse produit diverses hormones, qu'elle libère quand l'hypothalamus lui demande par voie hormonale. Les hormones adénohypophysaires les plus connues étant :

- l'hormone de croissance, qui fait grandir et répare les tissus ;
- la prolactine, qui fait grossir les seins et induit la lactation ;
- l'hormone corticotrope, qui déclenche la libération d'adrénaline et de noradrénaline par le pancréas ;
- des endorphines qui calment la douleur ;
- et bien d'autres hormones.

Par contre, la neurohypophyse sert de lieu de stockage et de libération pour les hormones suivantes, produites par l'hypothalamus :

- la vasopressine, ou hormone antidiurétique, qui contrôle le volume d'eau dans les reins et le sang ;
- l'ocytocine, impliquée dans l'accouchement et les relations affectives.



Hormones pituitaires.

Enfin, l'hypothalamus sécrète les hormones intermédiaires, qui sont assez nombreuses.

Hormones produced in the Hypothalamus		
Name	Action	Control
TRH Thyrotrophin-releasing hormone	Stimulates release of TSH from Anterior Pituitary	Negative Feedback from thyroid hormones
GH-RH Growth hormone releasing hormone	Stimulates release of GH from Anterior Pituitary	
GH-IH Growth hormone inhibiting hormone	Inhibits release of GH from Anterior Pituitary	
GcRH		
PH		
CRH		

Hormones de l'hypothalamus.

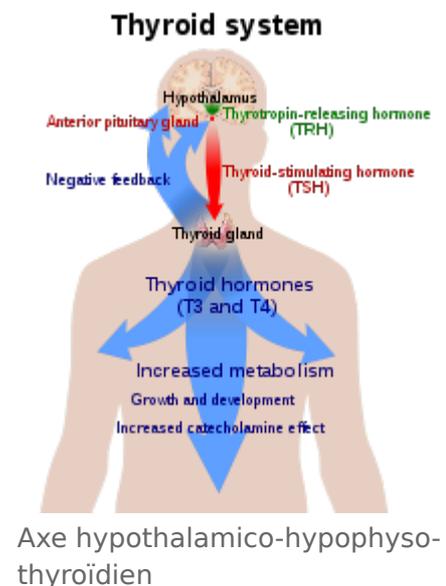
Les axes hypothalamico-hypophysaires

L'hypothalamus et l'hypophyse libèrent des hormones dans le sang, qui vont activer d'autres organes. Par exemple, la thyroïde ou les glandes surrénales sont activées et stimulées par des hormones hypophysaires. Ces voies d'actions hormonales sont appelées des **axes hypothalamico-hypophysaires**.

L'axe hypothalamico-hypophyso-thyroïdien

Le complexe contrôle aussi la libération/production des hormones thyroïdes. Pour rappel, la thyroïde est une glande, située à la base du cou, qui produit de la triiodothyronine (T3), de la thyroxine (T4) et de la calcitonine. Son rôle est de réguler le métabolisme : les diverses hormones produites par la thyroïde poussent les cellules à consommer de l'énergie, ce qui augmente donc le métabolisme. Un contrôle adéquat de la production de ces hormones est donc absolument nécessaire, tout dysfonctionnement se traduisant par des déficits divers, potentiellement graves. Ce contrôle est sous l'influence de l'hypothalamus, qui agit par l'intermédiaire d'une chaîne de réaction hormonales. Tout commence dans l'hypothalamus, qui produit de la **TRH** (thyrotropin releasing hormone ou **thyroliberine**), une hormone intermédiaire à destination de l'hypophyse. Sous l'influence de la TRH, l'hypophyse libère de la **TSH (Thyroid Stimulating Hormon)** vers la thyroïde.

Sous l'influence de la TSH, la thyroïde va libérer ses hormones thyroïdiennes. De plus, la thyroïde envoie un signal inhibiteur à l'hypothalamus et l'hypophyse, afin de réguler la production de TRH et de TSH (et donc d'hormones thyroïdiennes).



Axe hypothalamico-hypophyso-thyroïdien

L'axe hypothalamico-hypophyso-adrénalien

On peut mentionner l'implication du complexe hypothalamo-hypophysaire dans la **réaction au stress**. Tout stress, physiologique ou psychique, entraîne la libération dans le sang d'hormones du stress (des glucocorticoïdes), l'adrénaline et le cortisol étant les principales. Celles-ci sont sécrétées par des glandes situées au sommet des reins, les **glandes surrénales**. La libération de ces hormones par les surrénales est cependant commandée par l'hypophyse, qui doit enclencher la libération des hormones du stress dans le sang. Pour cela, elle utilise un intermédiaire hormonal, libéré dans le sang et capté par les

surrénales : l'**hormone adrénocorticoïde**, ou ACTH. La production d'ACTH est stimulée par l'hypothalamus, qui libère une "hormone" à destination de l'hypophyse : le facteur de libération de l'ACTH, ou CRH. Il faut cependant signaler que cette hormone est produite tant que le niveau d'hormones du stress reste bas. Quand le niveau de ces hormones augmente trop, la production d'ACTH par l'hypophyse est inhibée.

On peut signaler que ces hormones du stress agissent certes sur l'hypothalamus et l'hypophyse, mais aussi sur d'autres aires cérébrales. Elles agissent notamment sur l'amygdale (impliquée dans la régulation des émotions) et l'hippocampe (impliqué dans la mémorisation). Cet effet serait impliqué, d'une manière ou d'une autre, dans la genèse des troubles anxio-dépressifs.

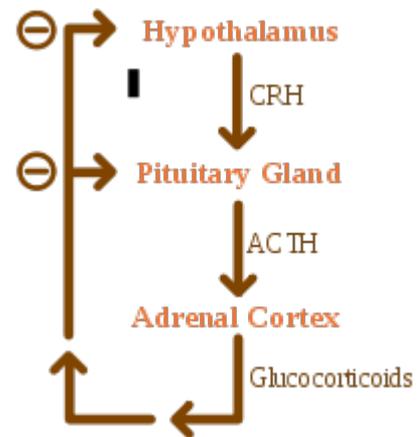


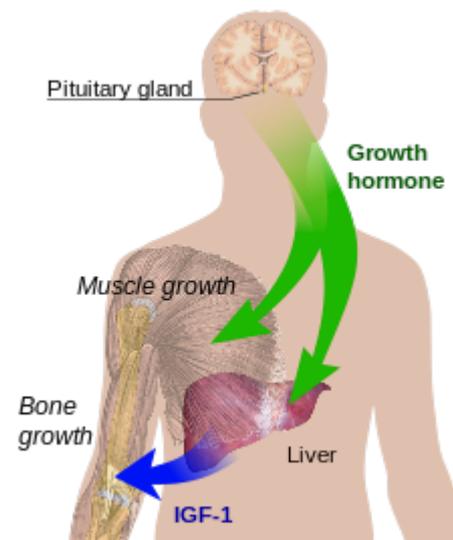
Illustration de la réaction au stress.

L'axe hypothalamico-hypophysio-gonadique

L'hypophyse agit sur la libération des hormones sexuelles dans le sang. Ce processus est impliqué dans la genèse des caractères sexués lors de la vie fœtale, ainsi que de l'adolescence. Elle agit notamment en stimulant la production de testostérone et d'oestrogènes dans les testicules et les ovaires. L'hypophyse produit deux hormones "sexuelles" : l'**hormone lutéinisante** et l'**hormone folliculo-stimulante**. Les deux hormones agissent sur des cibles différentes. Cependant, leur libération est stimulée par la même hormone au niveau de l'hypothalamus : la **GnRH** (Gonado Tropin Releasing Hormone).

L'axe de l'hormone de croissance

L'adénohypophyse secrète de l'hormone de croissance dans le sang. L'hormone de croissance va, au niveau du foie, être transformée en IGF-1 et IGF-2, deux hormones à l'effet similaire à celui de l'hormone de croissance. Cette hormone de croissance a de nombreux effets sur les cellules du corps, toutes les cellules étant sensibles à cette hormone. L'effet principal est une croissance des muscles et des tissus adipeux. Outre cet effet sur la croissance, l'hormone de croissance stimule la division cellulaire, que ce soit dans la peau, l'intestin, ou ailleurs. De plus, elle augmente la consommation de sucre dans le foie, de protéines dans les muscles et de graisses par les tissus adipeux. L'ensemble de ces effets agit de manière synergique pour donner l'effet le plus visible de l'hormone de croissance : comme son nom l'indique, l'hormone de croissance fait grandir. Des désordres de la sécrétion d'hormone de croissance entraînent soit un nanisme, soit une augmentation pathologique de la taille. L'IGF 1 et 2 ont une demi-vie largement supérieure à celle de l'hormone de croissance. Leur effet principal est qu'elle stimule la croissance des os. Là où l'hormone de croissance dure quelques minutes avant de disparaître, les IGF



Régulation cérébrale de la croissance.

demeurent dans le sang durant plusieurs heures, voire plusieurs jours dans le sang.

Il faut noter que l'hormone de croissance inhibe sa propre production, ce qui permet de limiter sa sécrétion au strict minimum. La sécrétion d'hormone de croissance suit un rythme de 24 heures, relativement stable chez tous les individus. Dans les grandes lignes, la production d'hormone de croissance est maximale durant la nuit, et en fin de journée. La majorité de la sécrétion a lieu durant la nuit, de préférence dans les stades de sommeil lent profond. De même, cette hormone est surtout sécrétée dans les premières décennies de vie, la production étant maximale durant l'enfance, diminue légèrement à l'adolescence, et se réduit de plus en plus avec l'âge. Ce qui est cohérent avec la croissance au fil des âges. Rappelons cependant que l'hormone de croissance ne fait pas que faire grandir, et stimule la division cellulaire tout au long de la vie.

Les troubles de l'hypothalamus et de l'hypophyse

Comme vous pouvez vous y attendre, l'hypothalamus et l'hypophyse peuvent dysfonctionner lors de certaines maladies. Ces troubles se traduisent par des dysfonctionnements endocrines qui touchent la plupart des organes.

Les syndromes hypo-thalamico-hypophysaires

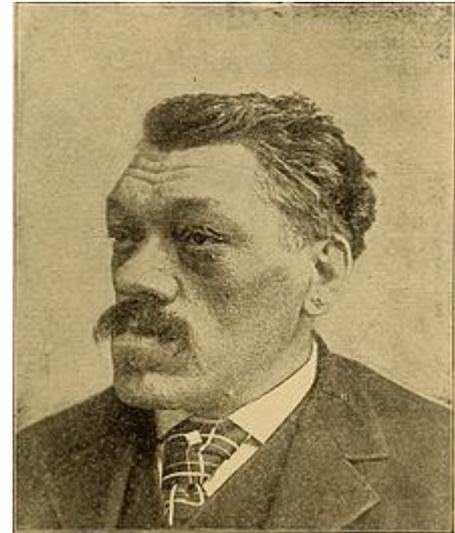
Concernant l'hypophyse, les médecins distinguent les syndromes neurohypophysaires, nés d'une altération de l'hypophyse, et les syndromes adénohypophysaires qui traduisent un dysfonctionnement de l'antéhypophyse. Les dysfonctionnements de l'hypothalamus sont souvent confondus avec les syndromes hypophysaires : la plupart vont modifier le contrôle qu'à l'hypothalamus sur l'hypophyse, ce qui induit un syndrome hypophysaire. Quoiqu'il en soit, la sur ou sous-production des hormones hypophysaires peuvent se traduire par différents syndromes. L'altération de la neurohypophyse peut théoriquement produire des défauts de production de vasopressine et/ou d'ocytocine. Mais dans les faits, les médecins n'ont pas encore trouvé de syndromes causés par une sur ou sous-production d'ocytocine. Seul des syndromes liés à la vasopressine sont connus, le plus connu étant le diabète insipide central, une forme de diabète très différente du diabète dit sucré. Pour l'adénohypophyse, on peut observer une sous-production générale, appelée pan-hypopituitarisme. Le **pan-hypopituitarisme** est un syndrome causé par une sous-production de toutes les hormones de l'adénohypophyse. Plus rarement, on peut observer une réduction de la production d'une hormone précise, parfois de deux à trois hormones seulement, etc. On parle alors d'hypopituitarisme, sans précisions supplémentaires.

Les syndromes liés à l'hormone de croissance

L'**acromégalie** et le **gigantisme** sont deux maladies avec la même cause : une surproduction d'hormone de croissance. La différence tient à l'âge de survenue de cette surproduction : à l'adolescence ou l'enfance pour le gigantisme, à l'âge adulte pour l'acromégalie. Chez les enfants et adolescents, l'hormone de croissance va stimuler la croissance, ce qui fait que les patients vont grandir dans des proportions anormales. Outre la croissance excessive, on observe aussi un retard de la puberté, qui apparaît plus tard que l'âge normal chez les sujets sains. Chez l'adulte, les choses sont cependant différentes : la croissance étant terminée, l'hormone de croissance ne peut plus faire grandir. Inversement, une sous-production d'hormone de croissance entraîne un **nanisme** chez les enfants et adolescents. Précisons que la plupart des cas de nanisme n'ont aucune cause neurologique ou endocrines : la plupart ne sont pas causés par un

déficit d'hormone de croissance.

L'acromégalie provient de la surproduction d'hormone de croissance, qui stimule le développement de certains cartilages et os, qui s'hypertrophient. Dans le détail, la croissance des acromégales touche les mains, les mâchoires, le menton, les pieds, et d'autres tissus. Les mains et pieds grandissent et gonflent, ce qui peut occasionner un changement de pointures de chaussures. Le visage se modifie, donnant un aspect caractéristique qui fait penser aux visages des frères Bogdanov. Le crâne s'allonge au point de parfois donner un aspect simiesque, les arcades sourcilières s'hypertrophient, le nez s'épaissit, les lèvres grossissent, le menton se développe, la mâchoire augmente, etc. Le reste du squelette va aussi se développer, comme peuvent le montrer le développement des côtes, ou les autres os visibles à l'œil nu. Outre les critères morphologiques, on observe aussi des dysfonctionnements internes. Par exemple, le malade a des problèmes sexuels, comme une perte de la libido et une impuissance. Les règles sont parfois réduites et/ou abolies chez les femmes. La glande thyroïde est parfois hypertrophiée.



Visage d'un acromégalique.

Les syndromes liés à la vasopressine

Le **diabète insipide** est une maladie qui se traduit par les symptômes du diabète, alors que la glycémie n'est pas altérée. En clair, le patient manifeste une soif intense (polydipsie), une augmentation du volume des urines (polyurie) et parfois une faim augmentée. Ce syndrome est formellement ce qu'on appelle le diabète, l'augmentation de la glycémie n'étant observée que dans les formes de diabète dit sucré. Le diabète insipide diffère du diabète sucré par le fait que la glycémie n'est pas toujours augmentée, le fait que les urines ne sont pas sucrées et par le fait que les urines ne se réduisent pas quand on réduit l'apport en eau. L'augmentation des urines est généralement très importante dans le cadre d'un diabète insipide, pouvant aller jusqu'à 4 à 5 litres par jour. Le diabète insipide peut avoir diverses causes, comme un dysfonctionnement du rein ou un problème au niveau de la neurohypophyse. Dans tous les cas, il provient d'une altération de la production ou de la sensibilité à la vasopressine. Si on omet les causes rénales, il provient généralement d'une sous-production de vasopressine au niveau de l'hypothalamus et/ou de la neurohypophyse. Plus rarement, elle provient du dysfonctionnement d'un noyau hypothalamique qui contrôle la sensation de soif. La cause de cette sous-production est variable : tumeur hypophysaire/hypothalamique, lésion hypothalamique, conséquence d'une encéphalite, etc. Parfois, aucune cause certaine n'est retrouvée, et le diabète insipide est dit idiopathique.

Les syndromes liés aux hormones cortico-surrénales

La sur ou sous-production d'ACTH peut causer deux syndromes distincts : le syndrome de Cushing et la maladie d'Addison. La première est causée par une surproduction de cortisol, tandis que la maladie d'Addison est causée par une sous-production de celui-ci. Ces deux syndromes peuvent être causés aussi bien par des problèmes à l'hypophyse que par des dysfonctionnements des surrénales. Si un syndrome de Cushing est d'origine hypophysaire ou hypothalamique, on parle précisément de **maladie de Cushing**.

Les tumeurs hypophysaires et hypothalamiques

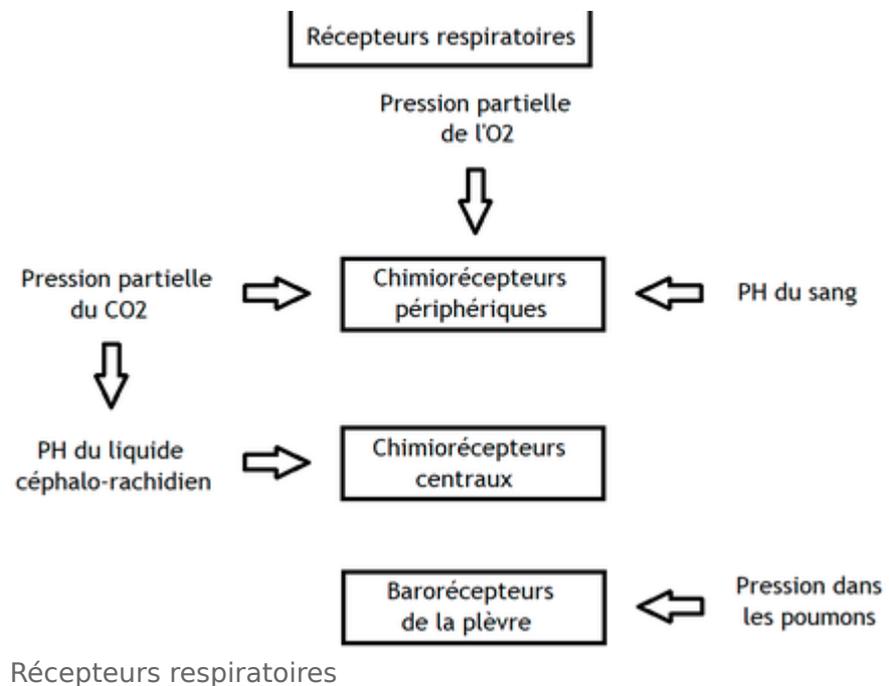
Hypophyse et hypothalamus peuvent être atteints par des tumeurs. Vu que l'hypophyse est une glande, les tumeurs bénignes de celles-ci sont appelées des adénomes (tumeurs bénignes des glandes). Celles-ci sont parfois asymptomatiques, mais elle entraînent souvent l'apparition de syndromes endocrines parfois sévères : les syndromes précédents ou une combinaison de ceux-ci. De manière générale, les tumeurs hypophysaires vont se traduire non seulement par des syndromes endocrines, mais parfois par d'autres syndromes. Vu que l'hypothalamus et l'hypophyse sont proches du chiasma optique, leurs tumeurs vont compresser celui-ci : on observe alors une hémianopsie (perte de la moitié du champ visuel) et d'autres troubles visuels (vision floue, double). Plus rarement, la tumeur est tellement grosse qu'elle entraîne une compression cérébrale, avec hypertension intracrânienne et indices de souffrance cérébrale (ralentissement intellectuel, troubles de mémoire et/ou de l'attention, ...). Mais quand cela arrive, la tumeur s'est généralement manifestée par des symptômes endocrines et/ou neurologiques divers.

Certaines tumeurs vont par exemple entraîner une surproduction de prolactine uniquement : ce sont des **prolactinomes**. Ceux-ci sont de loin les tumeurs les plus courantes pour l'hypophyse.

La respiration et le système cardiovasculaire

La respiration fait techniquement partie des fonctions importantes pour l'homéostasie, au même titre que le rythme cardiaque ou la tension artérielle. Il va de soit que ces fonctions sont gérées automatiquement : on ne doit pas penser à respirer à chaque instant, et encore moins penser à faire battre son cœur ! Divers noyaux sont chargés de contrôler finement le rythme cardiaque, la respiration et la tension artérielle. Ces noyaux agissent sur divers muscles : les muscles des cotes et le diaphragme pour la respiration, le muscle cardiaque pour le rythme cardiaque et les muscles des parois vasculaires pour la tension artérielle. Ils reçoivent des afférences provenant des muscles, des poumons, du sang et du cœur.

Les récepteurs liés à la respiration et au système cardiovasculaire



Les noyaux qui commandent la respiration et le système cardiovasculaire se basent sur diverses informations pour savoir s'il faut augmenter ou diminuer le rythme respiratoire, le rythme cardiaque ou la tension. Ces informations peuvent être des informations comme la teneur en O₂ ou en CO₂ du sang, mais aussi la pression à la surface des poumons, voire l'étirement des muscles. Ces informations sont traitées par divers récepteurs : des récepteurs chimiques pour la teneur en O₂/CO₂ du sang, des récepteurs de pression pour la pression des poumons, et enfin des propriocepteurs pour l'étirement des muscles.

Les chimiorécepteurs

Les informations principales sont la teneur en oxygène et en dioxyde de carbone du sang. Lors d'un effort,

les cellules (notamment celles des muscles) consomment l'oxygène du sang et rejettent du dioxyde de carbone. Ce faisant, la teneur en oxygène du sang diminue, tandis que celle en dioxyde de carbone augmente. Les groupes respiratoire de régulation savent alors qu'il faut augmenter le rythme respiratoire, afin de rejeter le dioxyde de carbone en excès et de capter plus l'oxygène. Le coeur doit aussi accélérer son rythme cardiaque et les vaisseaux se dilater, afin de garantir une meilleure oxygénation des muscles et organes. Pour cela, il existe divers récepteurs qui mesurent la teneur en oxygène et dioxyde de carbone du sang (en réalité, ces récepteurs mesurent la pression partielle, mais passons sur ce détail). Ces récepteurs sont de la classe des **chimiorécepteurs**, des récepteurs qui captent des molécules ou autre variable chimique.

Ces récepteurs sont localisés autant dans le cerveau que dans le système nerveux périphérique, d'où une distinction entre récepteurs respiratoires centraux ou périphériques. Les **récepteurs périphériques** sont localisés dans l'aorte et la carotide. Ils sont rassemblés dans des amas, appelés respectivement corpuscules aortiques et carotidiens. Ils sont sensibles aussi bien à la teneur en O₂ et CO₂ du sang qu'au pH sanguin. Ce qui n'est pas le cas des **récepteurs centraux**, sensibles uniquement au pH du liquide cébrospinal. Ce pH dépend en effet de la teneur en CO₂ du sang, via divers mécanismes chimiques assez simples, mais dont nous ne parlerons pas ici. Tout au plus pouvons-nous dire que le pH du LCR augmente avec la teneur en CO₂ du sang.

Les autres récepteurs

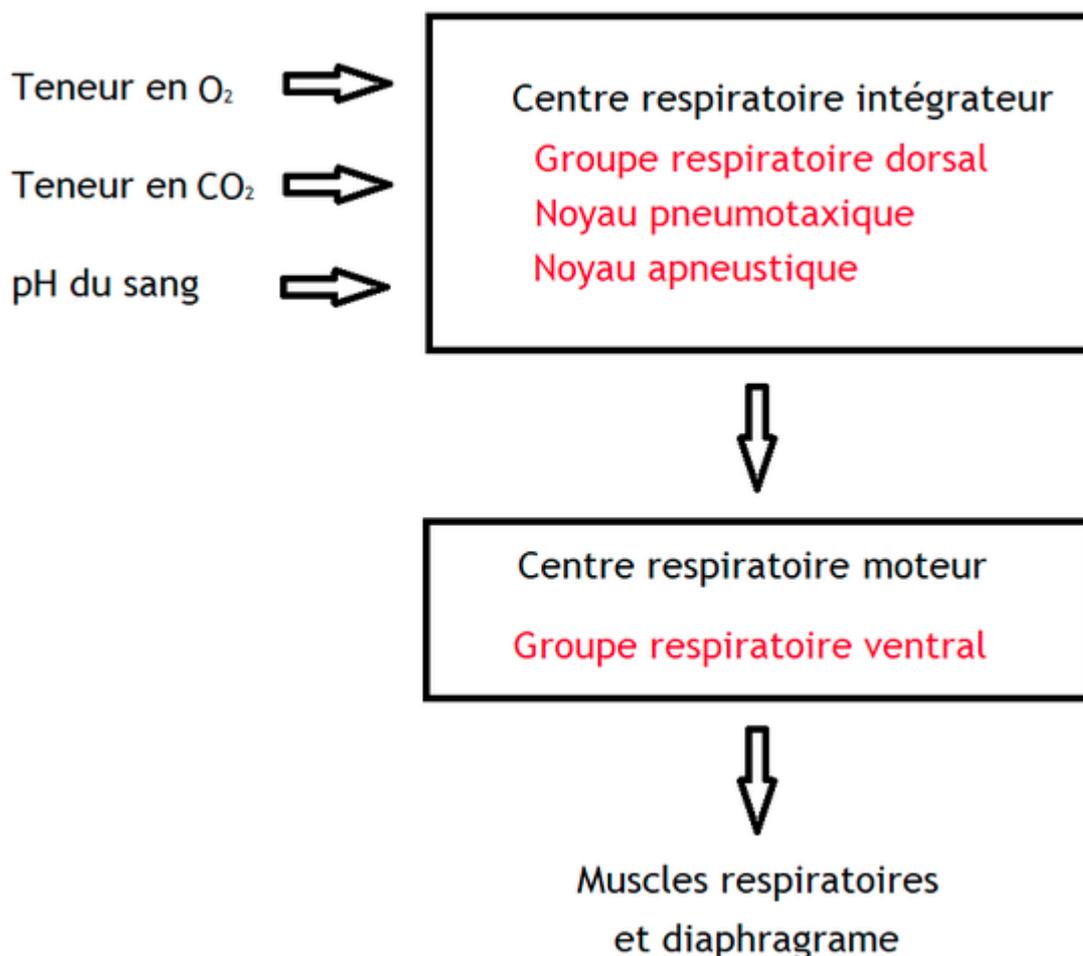
Outre les chimiorécepteurs, d'autres récepteurs envoient des axones en direction des centres respiratoires et cardiovasculaires. Par exemple on trouve les **barorécepteurs** localisés dans la plèvre et les bronchioles (la plèvre est la membrane qui entoure les poumons), ainsi que dans l'aorte et les carotides. Les premiers récepteurs captent la pression à la surface des poumons et dans les bronches. Si la pression est trop élevée, c'est signe que les poumons gonflent trop, s'étirent de manière excessive. Or, cet étirement pourrait être dangereux pour les poumons, qui pourraient se fendre à cause de la surpression dans le pire des cas. Pour éviter cela, ces barorécepteurs font synapses sur le centre respiratoire, afin d'inhiber l'inspiration quand la pression est trop forte. Cela limite l'inspiration, donc l'arrivée d'air dans les poumons, donc la surpression. Les barorécepteurs de la carotide et de l'aorte mesurent la pression sanguine, la tension artérielle et permettent ainsi de déterminer si celle-ci est trop forte ou trop faible. Si telle est le cas, le rythme cardiaque doit être ajusté.

On pourrait aussi citer les **propriocepteurs musculaires**, localisés dans les muscles du corps et es articulations. Ceux-ci captent les mouvements du corps, signe de dépense en oxygène supérieure. Ces récepteurs excitent l'inspiration.

La respiration

On vient de dire que la respiration est contrôlée automatiquement, mais vous savez certainement que tout humain peut contrôler sa respiration dans une certaine mesure. Sans cela, aucune compétition de plongée en apnée ne serait possible ! Cette possibilité de contrôle conscient de la respiration nous préviens que le contrôle de la respiration doit être réalisé dans plusieurs centres nerveux, dont au moins un sert de centre réflexe. Dans le détail, il existe divers noyaux qui s'occupent de contrôler la respiration réflexe, celle qui n'est pas contrôlée par la conscience. Certains sont localisés dans le bulbe rachidien (myélocéphale) et

d'autres dans le pont (métencéphale). Les centres qui contrôlent l'expiration et l'inspiration sont localisés dans le bulbe, dans le **groupe respiratoire ventral** et dans le **groupe respiratoire dorsal**. Dans le pont, on trouve deux noyaux : le **noyau pneumotactique**, et le **noyau apneustique**. Ces noyaux s'occupent naturellement de la respiration au repos, mais aussi lors d'un effort.



Contrôle de la respiration par le système nerveux

Noyaux moteurs

Le groupe respiratoire ventral agit sur les muscles intercostaux et sur le diaphragme : il contracte ces muscles et le diaphragme lors de l'expiration, et les relâche lors de l'inspiration. La contraction du diaphragme diminue le volume des poumons, de même que la contraction de la cage thoracique induite par la contraction des muscles intracostaux et intercostaux. Le groupe respiratoire ventral est lui-même composé de plusieurs noyaux, quatre pour être précis. Ceux-ci sont dénommés par les noms suivants : noyau rostral retrofacialis, noyau caudal retroambiguus, noyau para-ambiguus, et le complexe pre-Bötzinger. Certains de ces noyaux sont expiratoires, tandis que d'autres sont inspiratoires. Ces noyaux expiratoires et inspiratoires s'inhibent mutuellement : l'activation des noyaux inspiratoire désactive les noyaux expiratoires et réciproquement. C'est grâce à cela qu'inspirations et expirations s'enchaînent l'une après l'autre.

Noyaux de régulation

Le réglage fin du rythme de la respiration est d'une importance capitale lors d'un exercice physique ou lorsque l'oxygène se fait rare. Le réflexe respiratoire doit donc prendre en compte les besoins en oxygène du corps, histoire de réguler la respiration entre le repos et l'effort. Pour cela, divers noyaux contrôlent le rythme de la respiration, notamment la vitesse de l'inspiration et de l'expiration. Cela permet au corps d'adapter le rythme respiratoire lors d'un effort, afin d'expirer plus de dioxyde de carbone et d'inspirer plus d'oxygène. On a facilement l'intuition que des récepteurs se chargent de capter ces besoins en oxygène, afin de réguler le réflexe respiratoire. Pour résumer rapidement, plusieurs **centres respiratoires de régulation** agissent sur le groupe respiratoire ventral pour modifier le rythme respiratoire. Cette adaptation du rythme respiratoire est contrôlée par divers arcs réflexes avec leurs récepteurs dédiés, dont ceux commandés par la teneur en oxygène du sang, mais aussi par des décisions conscientes. Pour que l'arc réflexe fonctionne, il faut que les noyaux respiratoire de régulation intègrent les informations sensorielles, pour ensuite agir sur le groupe respiratoire ventral afin de modifier le rythme respiratoire.

Le groupe respiratoire dorsal était autrefois supposé être un centre inspiratoire, mais cette vision n'est plus acceptée depuis : seul le noyau respiratoire ventral est supposé commander expiration et inspiration. Le groupe dorsal est un centre qui intègre diverses informations sensorielles : teneur en oxygène et CO₂ du sang, pression de l'air dans les poumons, chimio-réception périphérique et centrale, etc. Le noyau capte ces informations sensorielle et en déduit comment adapter le rythme de la respiration. Il transmet alors des commandes nerveuses au noyau ventral, pour commander le rythme de la respiration. Les autres noyaux, ceux du pont, agissent aussi sur le contrôle de la respiration. Ces deux noyaux innervent le groupe respiratoire dorsal, ce qui fait que leur action sur le rythme respiratoire est indirecte. Le noyau pneumotactique a la priorité sur l'autre noyau. Tous ces noyaux sont appelés des noyaux de régulation.

Aires supérieures

Il faut signaler que d'autres aires cérébrales peuvent agir sur le rythme respiratoire : l'hypothalamus, le cortex moteur, et d'autres. Par exemple l'hypothalamus augmente le rythme respiratoire quand il fait chaud et la diminue en cas de froid, afin de conserver ou de relâcher plus facilement la chaleur corporelle. De même, le cortex moteur peut agir sur le rythme respiratoire, chose qui explique l'influence consciente sur la respiration. De même, des émotions fortes peuvent augmenter le rythme respiratoire, preuve de l'influence des aires émotionnelles sur la respiration. Chose étonnante, ces influences ne passent pas du tout par les centres respiratoires : ces aires innervent directement les muscles respiratoires (via l'intermédiaire de la moelle épinière).

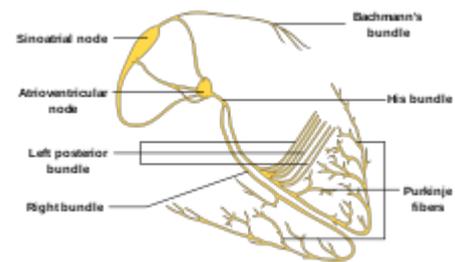
Le rythme cardiaque et la vasoconstriction

Le rythme cardiaque est lui aussi géré de manière automatique, mais pas seulement au niveau du cerveau. Si on sectionne la moelle épinière totalement, empêchant le cerveau de commander le cœur, celui-ci continuera à battre. Le cœur isolé bat naturellement à un rythme d'environ 100 battements par secondes. Ce **rythme cardiaque intrinsèque** est généré par le muscle cardiaque lui-même, au niveau d'une structure anatomique appelée le nœud sinusal. Celui-ci contient de nombreuses cellules qui émettent à intervalle réguliers des potentiels d'action cardiaques, de forme légèrement différente d'un potentiel d'action axonal. Cet influx nerveux est ensuite propagé dans l'ensemble des oreillettes par transmission de

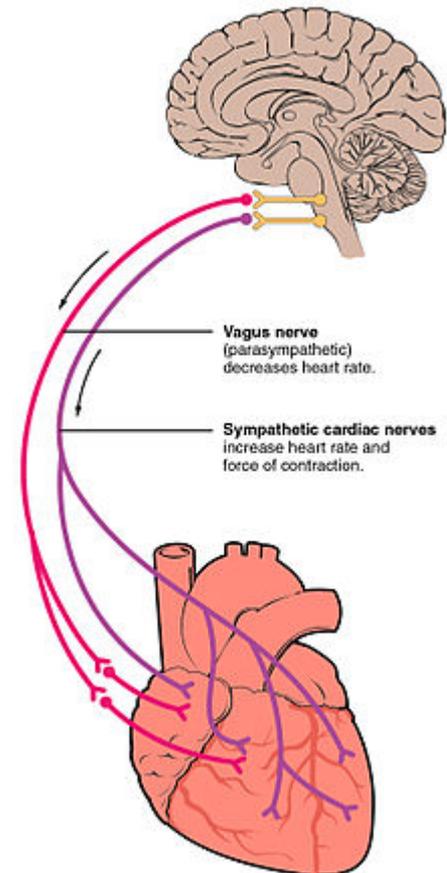
proche en proche, et dans les ventricules par passage dans le tuyau de Hil. Ce **système de conduction cardiaque** est totalement autonome, indépendant du système nerveux central. Nous ne le détaillerons donc pas plus que cela.

Efférences cardiaques

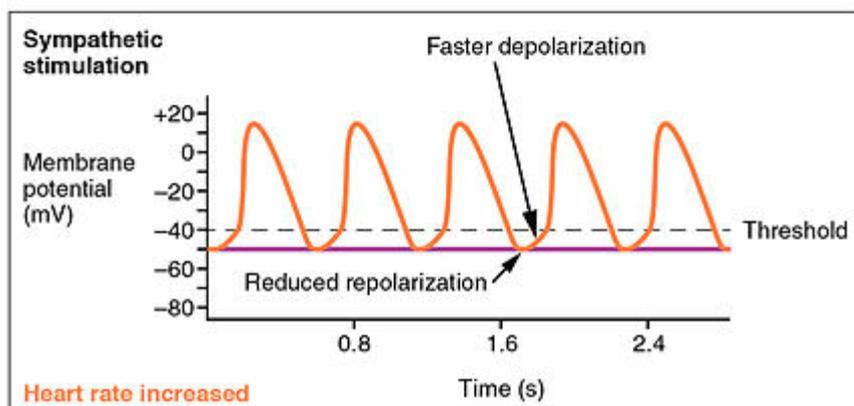
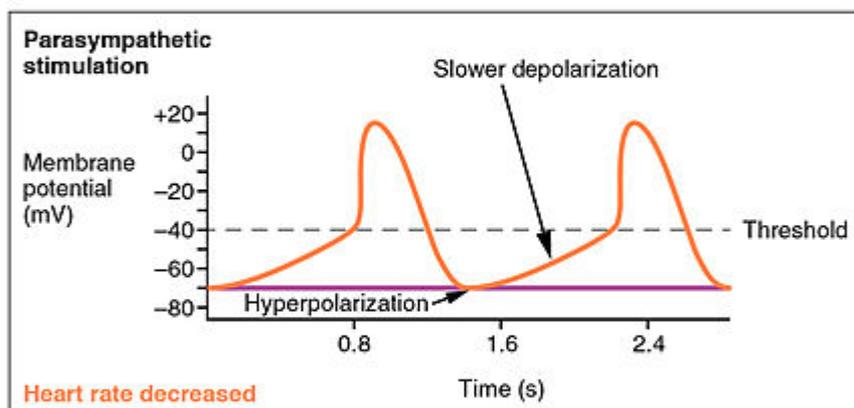
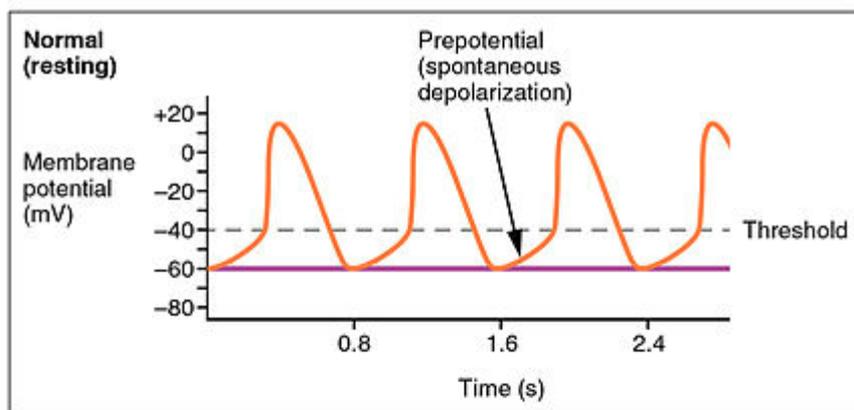
Il faut cependant signaler que le cerveau va influencer le rythme cardiaque, que ce soit pour engendrer une accélération ou une réduction. Pour cela, le cerveau dispose de deux mécanismes principaux de régulation cardiaque : une voie hormonale qui passe par l'intermédiaire des surrénales, et une voie nerveuse. La voie nerveuse fait techniquement partie du système nerveux autonome et comprend une portion sympathique et une portion parasympathique. L'activation de la portion sympathique augmente le rythme cardiaque et la force des contraction, tandis que la portion parasympathique réduit le rythme cardiaque et la force des contractions cardiaques. La voie parasympathique est composée du **nerf vague**, qui innerve directement le cœur. Toute stimulation du nerf vague provoque la libération d'acétylcholine au niveau du cœur, ce qui réduit le rythme cardiaque. C'est d'ailleurs la cause des malaises vagues (vagal => vague), qui se produisent quand le système nerveux autonome défaille temporairement : le nerf vague va alors mal contrôler le rythme cardiaque, ce qui peut causer une syncope. La portion sympathique est composée de divers **nerfs cardiaques sympathiques** qui innervent eux aussi le cœur directement. Lorsqu'ils sont stimulés, ces nerfs émettent de la noradrénaline, qui a pour effet de stimuler le rythme cardiaque. Enfin, on doit signaler l'influence de la voie hormonale, commandée par une stimulation hypophysaire des surrénales, vue dans les chapitres précédents. Au repos, la stimulation parasympathique domine et le nerf vague ralentit le cœur. Cela explique que la fréquence cardiaque de repos soit proche de 60 à 80 battements par minute, alors que le rythme cardiaque intrinsèque soit de 100 battements par minutes.



Système de conduction du cœur.



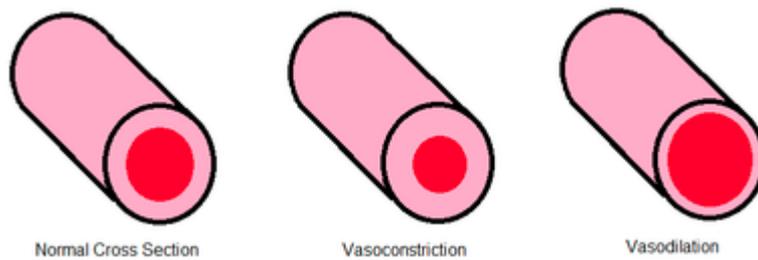
Innervation autonome du cœur.



Influence d'une stimulation parasympathique ou sympathique sur le potentiel des cellules cardiaques du nœud sinusal.

En plus d'influencer le rythme cardiaque, le cerveau peut aussi contrôler le diamètre des vaisseaux sanguins. Ce diamètre joue un grand rôle dans la perfusion sanguine des organes et muscles. En effet, le sang qui coule dans les artères frotte contre les parois des vaisseaux qu'il traverse. Cette force de frottement ralentit la propagation du sang dans le corps : les vaisseaux imposent une résistance à la propagation du sang, appelée **résistance vasculaire**. Pour compenser cette résistance, le cœur doit battre plus fort et/ou plus rapidement. Plus le diamètre des vaisseaux se réduit, plus la résistance vasculaire sera forte. Inversement, des vaisseaux dilatés imposent une résistance nettement moindre. Le contrôle de la résistance vasculaire par le cerveau est permis par la présence de muscles dans les parois des grosses artères. Ces muscles peuvent se contracter, ce qui réduit le diamètre de l'artère en question. Le cerveau peut contrôler la résistance vasculaire en commandant à ces muscles de se contracter ou de se

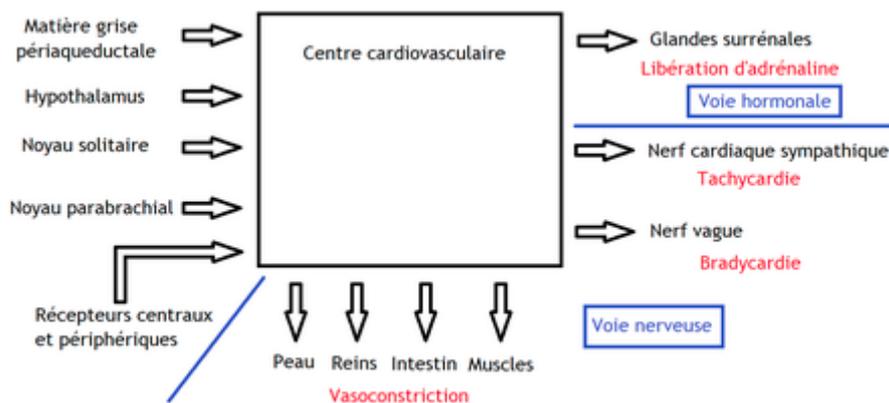
décontracter. Cela induit une modification de la tension artérielle, qui dépend fortement de la pression du sang sur les parois vasculaire, et donc de la résistance vasculaire.



Vasoconstriction et Vasodilation.

Afférences et centres cardiovasculaires

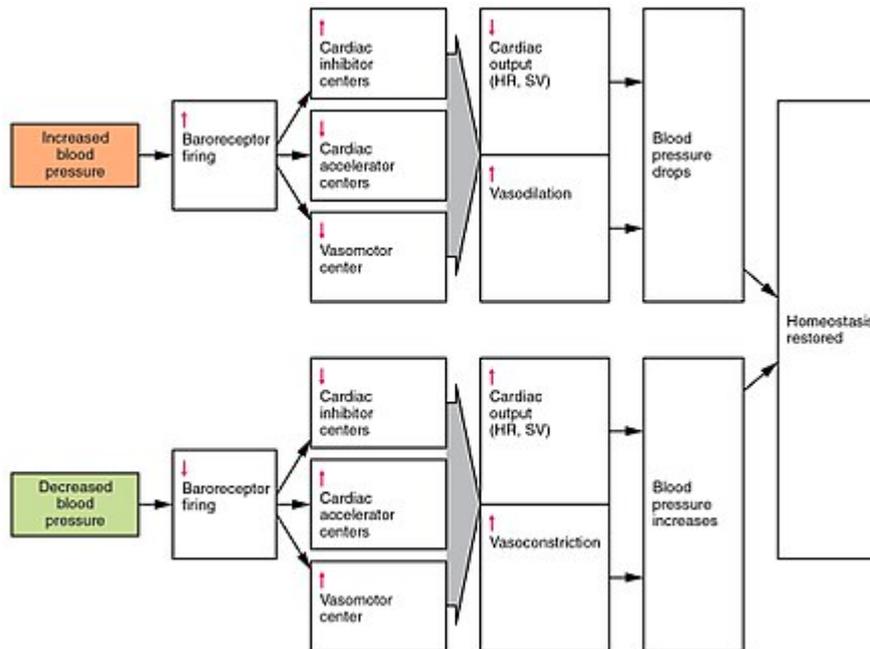
Le cerveau possède des aires spécialement dédiées à la régulation du système cardiovasculaire, qui commande le rythme cardiaque et la contraction vasculaire. Celles-ci sont regroupées dans ce qui est communément appelé le **centre cardiovasculaire**, qui se situe dans le myélocéphale (moelle allongée), pas loin des centres de gestion de la respiration. Il contient plusieurs noyaux, qui gèrent des fonctions différentes : on trouve notamment des noyaux de contrôle de la vasoconstriction, ainsi qu'un noyau de contrôle du nerf vague et un autre pour le contrôle du nerf sympathique. Il reçoit des afférences diverses provenant des différents récepteurs mentionnés plus haut : barorécepteurs de l'aorte et des carotides, chémorécepteurs, propriorécepteurs, thermorécepteurs généraux, etc. Pour simplifier, on peut dire que les récepteurs impliqués dans la respiration innervent aussi le centre cardiovasculaire, à quelques détails près. Mais le centre cardiovasculaire reçoit aussi des afférences en provenance de l'hypothalamus, de la substance grise périaqueductale, du noyau solitaire et du noyau parabrachial.



Régulation cardiovasculaire centrale.

Si le rôle des noyaux centraux est mal connu, tel n'est pas le cas des voies réflexes qui font intervenir le barorécepteurs et chémorécepteurs. Le centre cardiovasculaire est surtout innervé par les barorécepteurs et chémorécepteurs situés dans l'aorte et la carotide. Ceux-ci mesurent en continu la pression sanguine, ainsi que la chimie du sang. Si la pression sanguine augmente au-delà d'une valeur seuil, le centre cardiovasculaire est averti et comprend qu'il faut réduire le rythme cardiaque et dilater les vaisseaux sanguins. Le noyau de contrôle du nerf vague va alors être activé, alors que le noyau du nerf cardiaque sympathique sera désactivé : cela diminue le rythme cardiaque. Les différents noyaux de gestion des

vaisseaux vont réagir en entraînant une vasodilatation générale. Dans le cas contraire d'une pression sanguine insuffisante, les actions entreprises seront exactement opposées.



Voie réflexes des barocrécepteurs.

La thermorégulation

Le corps humain a une température relativement constante, au alentours de 37°C, à quelques degrés près. Ce n'est que dans des situations pathologiques et/ou particulières que la température dépasse sa valeur normale : on n'a pas de fièvre sans raison. Ce fait trahit quelque chose de plus fondamental : le contrôle de la température corporelle est d'une importance capitale pour la survie. La raison principale est que les multiples réactions chimiques qui permettent à notre corps de fonctionner n'ont lieu efficacement que dans un intervalle de température bien précis. En dehors de cet intervalle, ces réactions chimiques sont soit trop lentes, soit n'ont tout simplement pas lieu. De plus, la forme des protéines dépend fortement de la température, une température trop faible ou trop forte dénature les protéines ou les empêche de fonctionner. Le métabolisme demande donc que la température soit finement contrôlée pour rester dans cet intervalle. La **thermorégulation** fait partie des fonctions dites végétatives, à savoir des fonctions importantes pour la survie qui sont commandées par des "réflexes" primordiaux. Outre la thermorégulation, on pourrait citer comme autre fonction végétative, le rythme cardiaque, la respiration, la motilité gastro-intestinale, etc. Comme les processus précédents, la thermorégulation est pris en charge par le cerveau, et notamment l'hypothalamus. Nous allons détailler ce processus de contrôle dans ce chapitre.

Les mécanismes de la thermorégulation

Comme dit plus haut, la température corporelle d'un humain reste plus ou moins constante, proche de 37°C. Cependant, tous les animaux n'ont pas une température corporelle constante. Ce détail nous permet de distinguer les animaux à sang chaud et à sang froid. Il faut cependant signaler que les appellations "à sang chaud/froid" sont assez trompeuses. En effet, le sang et le corps ne sont pas forcément froids chez les animaux à sang froid, et réciproquement. Par exemple, un serpent dans le désert a une température très chaud, la température interne s'adaptant à la température externe. De même, certains organismes à sang chaud peuvent cependant avoir une température corporelle basse en permanence.

Les animaux à sang chaud, aussi appelés **homéothermes**, gardent une température corporelle constante, ou tout du moins dans un intervalle de température très étroit. En comparaison, les animaux à sang froid, aussi appelés **poïkilothermes**, n'ont pas une température corporelle constante. Leur température peut varier dans des proportions assez importantes, de plusieurs dizaines de degrés. Les homéothermes vont contrôler leur température interne, histoire qu'elle reste proche d'une valeur "normale", appelée valeur de consigne. Les poïkilothermes ne vont pas tenter de contrôler leur température interne, bien que cela puisse arriver quand leur température chute ou augmente trop.

L'homéothermie et la poïkilothermie ont chacun des avantages et des inconvénients. Le désavantage principal de la poïkilothermie est que le métabolisme doit s'accommoder de températures variables,

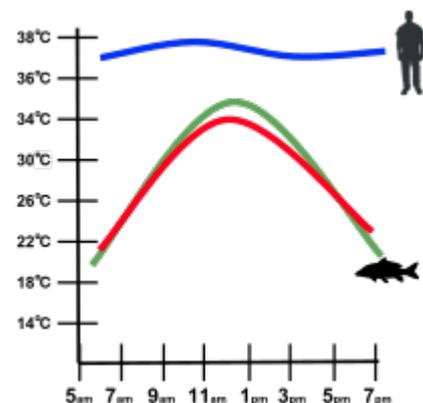


Illustration stylisée de la différence entre un endotherme et un ectotherme.

L'animal devant continuer de fonctionner quelque soit la température. Pour cela, divers mécanismes métaboliques sont utilisés par les poïkilothermes, chacun s'activant selon la température. Par exemple, un poïkilotherme va utiliser des mécanismes différents pour produire de l'ATP, selon la température : l'un s'activera à basse température, l'autre pour des températures moyennes, d'autres pour de fortes températures. Cela fait que l'animal doit produire une grande quantité d'enzymes pour catalyser ces nombreuses voies métaboliques. Le nombre de gènes qui codent pour ces enzymes est donc plus important que pour un homéotherme, qui n'a pas ce problème. Ce dernier peut se contenter de quelques enzymes, qui fonctionnent dans un intervalle de température restreint, ce qui simplifie fortement son fonctionnement métabolique et sa génétique. Mais ces avantages sont accompagnés d'inconvénients, l'homéotherme devant disposer de mécanismes pour garder sa température constante. Pour cela, il doit soit produire de la chaleur, soit disposer de mécanismes comportementaux pour la conserver. Pour comprendre comment un animal contrôle sa température interne, on doit comprendre comment cette chaleur est produite et comment elle est perdue par l'animal. Nous allons d'abord voir la production de chaleur, avant de passer aux échanges thermiques.

La production de chaleur interne

Les animaux à sang froid et sang chaud ne sont pas à confondre avec la nature de la production de chaleur. Il est facile de croire que les animaux à sang chaud produisent leur propre chaleur, mais pas les animaux à sang froid. En réalité, il faut faire une seconde distinction, entre les animaux qui produisent leur chaleur par des mécanismes internes, et ceux qui se contentent d'absorber la chaleur de l'environnement. On parle respectivement d'animaux **endothermes** et **ectothermes**. L'origine de la chaleur d'un animal est donc interne pour les endotherme et externe (de l'environnement) pour les ectothermes. La production de chaleur est donc le fait de réactions chimiques internes à l'animal, sur lesquelles nous n'allons par nous appesantir. Tout juste peut-on dire que certaines hormones vont jouer un rôle dans la production de chaleur, les hormones thyroïdiennes étant les plus importantes. De même, certains neurotransmetteurs favorisent la production de chaleur, comme la noradrénaline.

Endothermie et ectothermie

Les endothermes sont le plus souvent des homéothermes, ce qui est logique : pour garder une température interne constante, il faut être capable d'en produire pour compenser un environnement trop froid. Inversement, les ectothermes sont souvent à sang froid : si l'animal ne produit pas de chaleur, sa température interne va naturellement varier avec la température externe. Par abus de langage, les animaux à sang chaud désignent des animaux à la fois endothermes et homéothermes, alors que les animaux à sang froid sont à la fois ectothermes et poïkilothermes. Cependant, il existe quelques exceptions, des animaux qui ne sont pas à sang froid ou à sang chaud. Part exemple, certains animaux à sang froid produisent leur propre chaleur, comme les humains ! Dans le détail, on peut ranger ces exceptions dans quelques grands types : les animaux endothermes et poïkilothermes, les animaux ectothermes et homéothermes, et une dernière catégorie plus complexe. Les animaux qui sont à la fois endothermes et poïkilothermes sont appelés des **hétérothermes**. Pour simplifier, ce sont des animaux qui tolèrent des variations de température interne assez importante, mais qui produisent de la chaleur quand leur température baisse trop. Les animaux ectothermes qui sont aussi homéothermes sont dénommés sous le nom d'**exothermes**. Ces derniers gardent leur température constante en se déplaçant dans des zones à la température ambiante

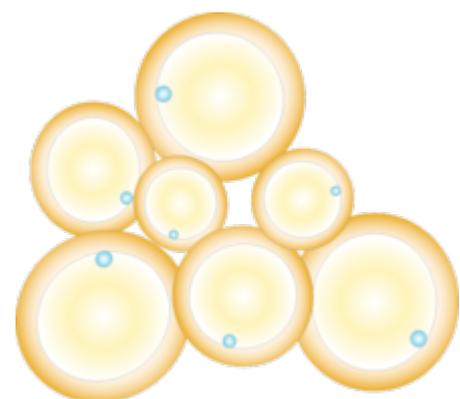
adéquate. Ils vont par exemple se mettre au soleil pour se réchauffer ou se mettre à l'ombre pour refroidir. Certains lézards sont dans cette catégorie. Le nom exo-therme traduit bien le fait que ces animaux utilisent la chaleur de l'environnement (exo pour environnement, therme pour température). Certains animaux ectothermes utilisent enfin une dernière technique : ils ralentissent leur métabolisme quand la température chute trop. Ceux-ci se mettent en stase quand le froid devient trop mordant et cessent toute réaction chimique tant que la température ne revient pas à un niveau acceptable. On parle alors de **bradymétabolisme**. Un bon exemple, assez connu, est certainement celui du tardigrade, un petit animal qui peut rester en stase durant des siècles, mais se réveille si les conditions extérieures reviennent à la normale.

	Homéotherme	Poïkilotherme
Endotherme	Sang chaud	Hétérotherme
Ectotherme	Exotherme ou bradymétabolisme	Sang froid

Mécanismes de production de chaleur

La chaleur d'un animal peut avoir diverses sources, mais toutes se basent sur un principe identique pour produire de la chaleur : toutes utilisent des réactions chimiques qui produisent de la chaleur. Ces réactions chimiques font partie intégrante du métabolisme de l'animal, et font toutes intervenir une molécule appelée ATP. Le mécanisme de production de chaleur le plus simple est de loin le **frisson**, à savoir une série de tremblements musculaires rapides. Lorsque l'animal frissonne, il va consommer des molécules d'ATP pour alimenter les tremblements. Ce faisant, de l'énergie chimique est transformée en énergie cinétique. Une partie de cette énergie cinétique musculaire est elle-même perdue sous forme de chaleur, ce qui réchauffe quelque peu l'animal. Mais ce mécanisme n'est pas vraiment efficace, ce qui fait qu'il a été complémenté par d'autres mécanismes.

Un mécanisme plus efficace n'est autre que le "**brûlage des graisses**" ! Les animaux contiennent souvent des tissus spécialement destinés au stockage de la graisse. Ce tissu adipeux contient des cellules, les adipocytes, qui stockent de grandes quantités de graisses dans une poche localisée dans leur cytoplasme. Ces cellules contiennent tellement de graisses que le reste de la cellule est une portion particulièrement petite face à la poche de graisses, le noyau étant écrasé sur les parois de la cellule. Ces cellules se classent en deux types : les adipocytes bruns et blancs. Les premiers brûlent la graisse pour produire de la chaleur, alors que les seconds stockent les graisses pour une utilisation future. La production de chaleur à partir de graisses se base sur toute une série de réactions chimiques assez compliquées faisant intervenir de l'ATP, que nous n'aborderons pas ici. Mais on peut cependant signaler que les adipocytes sont sensibles à divers hormones, comme les hormones thyroïdiennes ou la noradrénaline. Ces hormones vont stimuler la production d'énergie, et donc de chaleur. Il y a donc une part hormonale dans la thermorégulation.



Adipocytes.

Les échanges thermiques

Pour ce qui est des échanges de chaleur avec l'environnement, tout animal peut être vu comme une sorte de boîte noire avec une température homogène. La chaleur est échangée à travers la peau, via divers mécanismes que nous allons voir maintenant. D'un point de vue physique, le transfert de chaleur à travers une surface peut se faire par quatre processus : la conduction, la convection, le rayonnement et l'évaporation. La **conduction** est simplement le fait que la chaleur se transmet à travers les surfaces solides, elle se propage de proche en proche, du chaud vers le froid. Cette transmission se fait sans déplacement de matière, sans que les atomes ne se déplacent réellement. Tel n'est pas le cas avec la **convection** : cette fois, le transfert de chaleur implique un transfert de matière. Avec la convection, c'est de la matière chaude qui transporte sa chaleur jusqu'à sa destination. Enfin, le **rayonnement** est le fait que tout corps chaud émet du rayonnement, un rayonnement de corps noir pour être précis. Ce rayonnement emporte avec lui une partie de la chaleur de l'émetteur, ce qui le refroidit quelque peu. Pour la plupart des animaux, si ce n'est la totalité, ce rayonnement est un rayonnement infrarouge. C'est ce qui explique le fonctionnement des caméras thermiques. Pour résumer, tout transfert de chaleur devra exploiter l'un de ces quatre phénomènes. Les animaux utilisent divers stratégies pour contrôler leur température internes. Toutes tentent de maîtriser les fuites de chaleur ou les apports caloriques. Ces stratégies modifient le fonctionnement des quatre phénomènes vus plus haut. Voyons-les en détail.

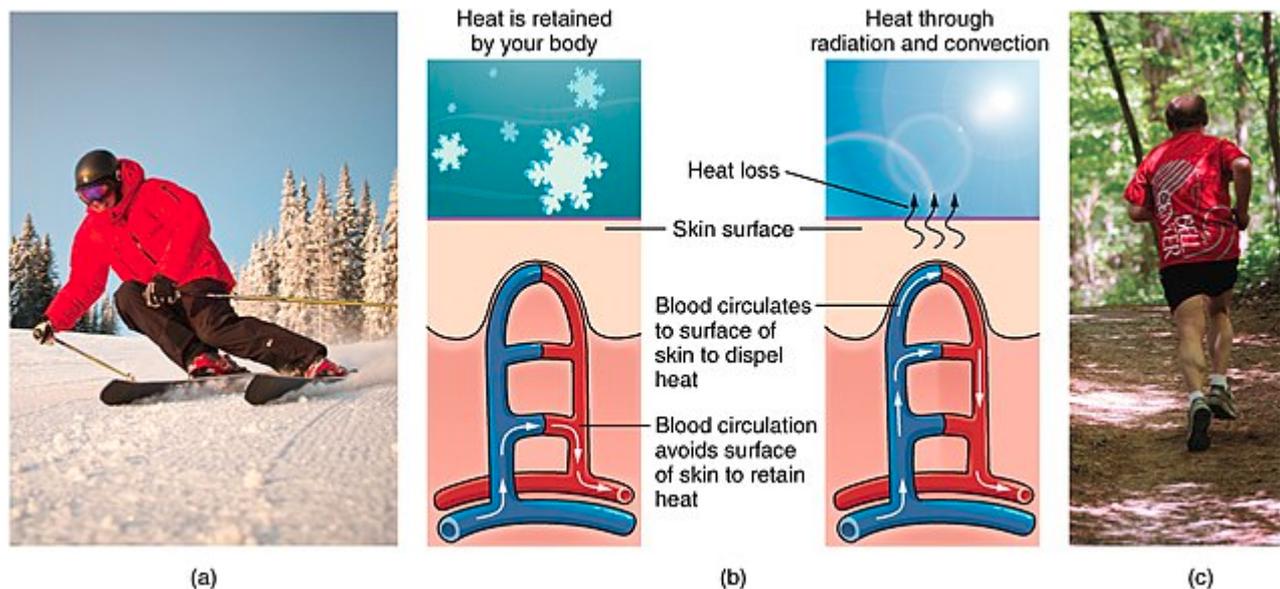
La conduction

La conduction permet à la chaleur, produite dans le corps, de s'évacuer par la peau. Un bon moyen de conserver la température interne est donc de limiter l'évacuation de la chaleur par la peau. Ce principe est assez simple en apparence, mais il est très puissant. Il faut dire que la chaleur est produite au niveau des organes internes : dans le foie, dans les poumons, au niveau du cœur, du tube digestif, etc. Cette chaleur va réchauffer les portions internes du corps, qui forment une sorte de **noyau** central. Ce noyau central est entouré par des tissus qui produisent peu de chaleur et qui sont chauffés par le noyau : l'ensemble est appelé l'**écorce**. Techniquement, plus la peau est chaude par rapport à l'extérieur, plus le transfert de chaleur sera important. Dans une ambiance froide, la peau sera beaucoup plus chaude que l'extérieur : la fuite de chaleur sera importante. L'écorce va donc se refroidir progressivement, alors que le noyau restera plus ou moins à la même température (du fait de la production calorique). Dans une ambiance chaude, la fuite de chaleur sera plus lente, le gradient de température étant plus faible. Ce faisant, l'écorce restera relativement chaude, à une température proche du noyau.

La convection

Le premier mécanisme de thermorégulation fait intervenir les vaisseaux sanguins. Le sang est en effet un fluide caloporteur, à savoir qu'il transporte la chaleur des régions froides vers les régions chaudes. Or, la production de chaleur a surtout lieu au niveau des organes internes, à l'intérieur du corps. Le système circulatoire permet ainsi de répartir la chaleur dans l'ensemble du corps, il homogénéise la température corporelle. Il va de soit que plus le débit sanguin est fort, plus le transfert de chaleur sera important. A ce titre, la circulation du sang dans la peau est un mécanisme efficace pour évacuer la chaleur vers l'extérieur. La chaleur transportée par le sang va se répartir dans la peau, qui se refroidit au contact de l'air. Plus le débit sanguin est fort, plus la déperdition de chaleur dans la peau sera forte. Certains réflexes permettent de contrôler la déperdition thermique en jouant sur le débit sanguin. Si on réduit le débit sanguin dans la

peau, la chaleur est conservée et reflue vers le noyau. A l'opposée, une augmentation du débit sanguin permet d'augmenter la déperdition thermique et donc de refroidir plus efficacement le corps. Vasoconstriction et vasodilatation sont donc deux mécanismes de refroidissement et de réchauffement efficaces.



Thermorégulation par vasoconstriction ou vasodilatation.

L'évaporation

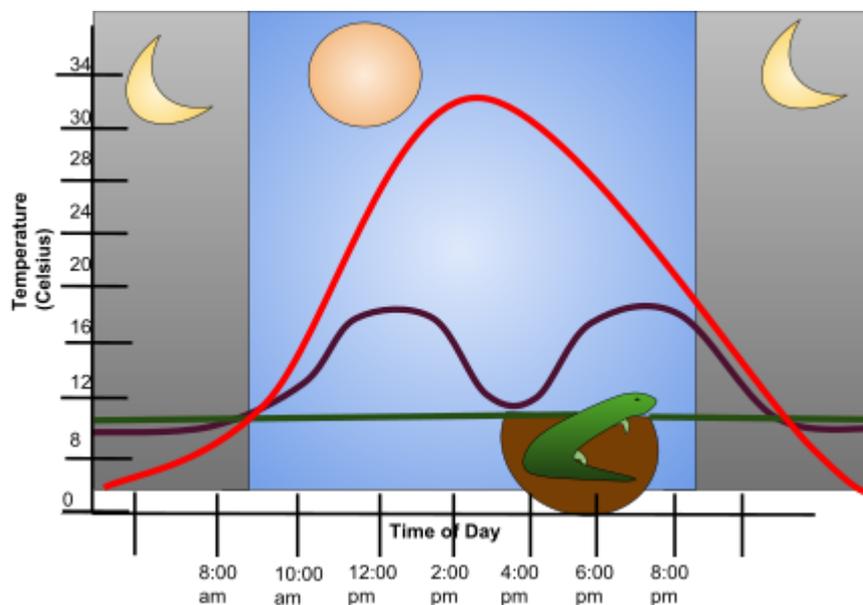
L'évaporation est un bon moyen pour libérer de la chaleur. Sur les animaux, ce mécanisme est ce qui fait que la **transpiration** fonctionne. Les mammifères, tout du moins en majorité, disposent de glandes sudoripares qui secrètent de la transpiration quand la chaleur est trop importante. L'eau transpirée s'évapore au contact de l'air chaud, ce qui dissipe de la chaleur. Pour l'anecdote, vous savez peut-être déjà que les chiens ne transpirent pas. A la place, ils halètent : c'est l'eau de leur langue qui s'évapore et dissipe ainsi la chaleur.



Transpiration.

Le rayonnement

Les pertes par rayonnement ne sont pas contrôlables par le moindre phénomène physiologique. On ne peut donc pas empêcher un animal de perdre de la chaleur par rayonnement. Cependant, l'apport de chaleur par rayonnement peut être contrôlé : il suffit de se mettre à l'ombre. Les vacanciers sont les premiers à connaître cette astuce : beaucoup se mettent à l'ombre quand le soleil tape trop. Fait intéressant, certains animaux font de même : ils se mettent au soleil pour se réchauffer et à l'ombre pour refroidir. Par exemple, les lézards ont tendance à se mettre au soleil pour se réchauffer (on rappelle que ce sont des animaux à sang froid). Généralement, les lézards s'exposent au soleil le matin et dans la soirée. C'est en effet lors de ces périodes que le soleil tape suffisamment pour les réchauffer, mais pas trop pour éviter de les cuire sur place. A midi, quand le soleil est à son maximum, les lézards se mettent à l'ombre pour éviter à leur température de trop monter.



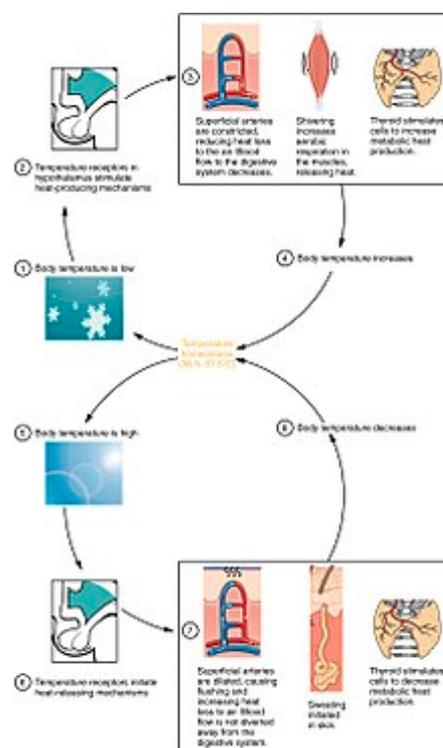
Thermoregulation chez les lézards.

L'hypothalamus et la thermorégulation

La thermorégulation est le fait du système nerveux central, contrairement à ce qu'on pourrait croire intuitivement. Comme tout contrôle nerveux, celui-ci demande que le cerveau puisse connaître à tout moment la température. Divers **thermorécepteurs** permettent de mesurer plus ou moins précisément la température corporelle. La plupart d'entre eux sont localisés dans la peau, et permettent de capter les sensations de chaud et de froid sur la peau. Mais d'autres thermorécepteurs sont internes, situés dans le corps. On trouve notamment des thermorécepteurs centraux, situés dans la moelle épinière, près de l'hypothalamus, ou dans des zones cérébrales diverses. Ces thermorécepteurs envoient leurs informations au système nerveux, dans un centre thermorégulateur. Celui-ci active alors divers mécanismes qui permettent de contrôler la sudation, le frisson, la production de chaleur et la vasoconstriction/vasodilatation.

Le noyau paraventriculaire

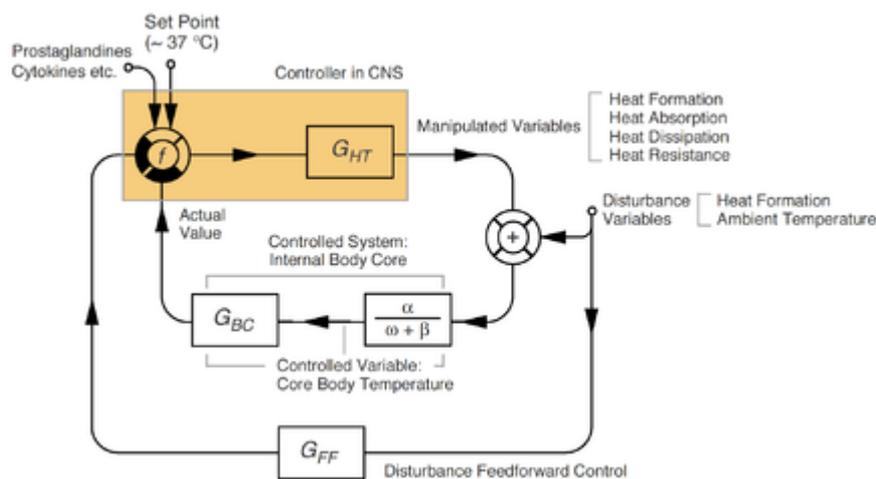
Le centre intégrateur est localisé dans l'hypothalamus, plus précisément dans le **noyau paraventriculaire**. Ce noyau compare la température mesurée à une valeur de consigne qui représente la température désirée. Cette comparaison n'est cependant pas précise au centième de degré près : elle accepte une tolérance d'environ 1 degré Celsius. Si la température est plus grande que la consigne, le noyau paraventriculaire favorise la déperdition de chaleur : il stimule la sudation, dilate les vaisseaux sanguins et limite la production de chaleur. Dans le cas contraire, si la température est plus



Contrôle hypothalamique de la température corporelle.

basse que la consigne, il fait frissonner, stimule la production de chaleur et contracte les vaisseaux sanguins.

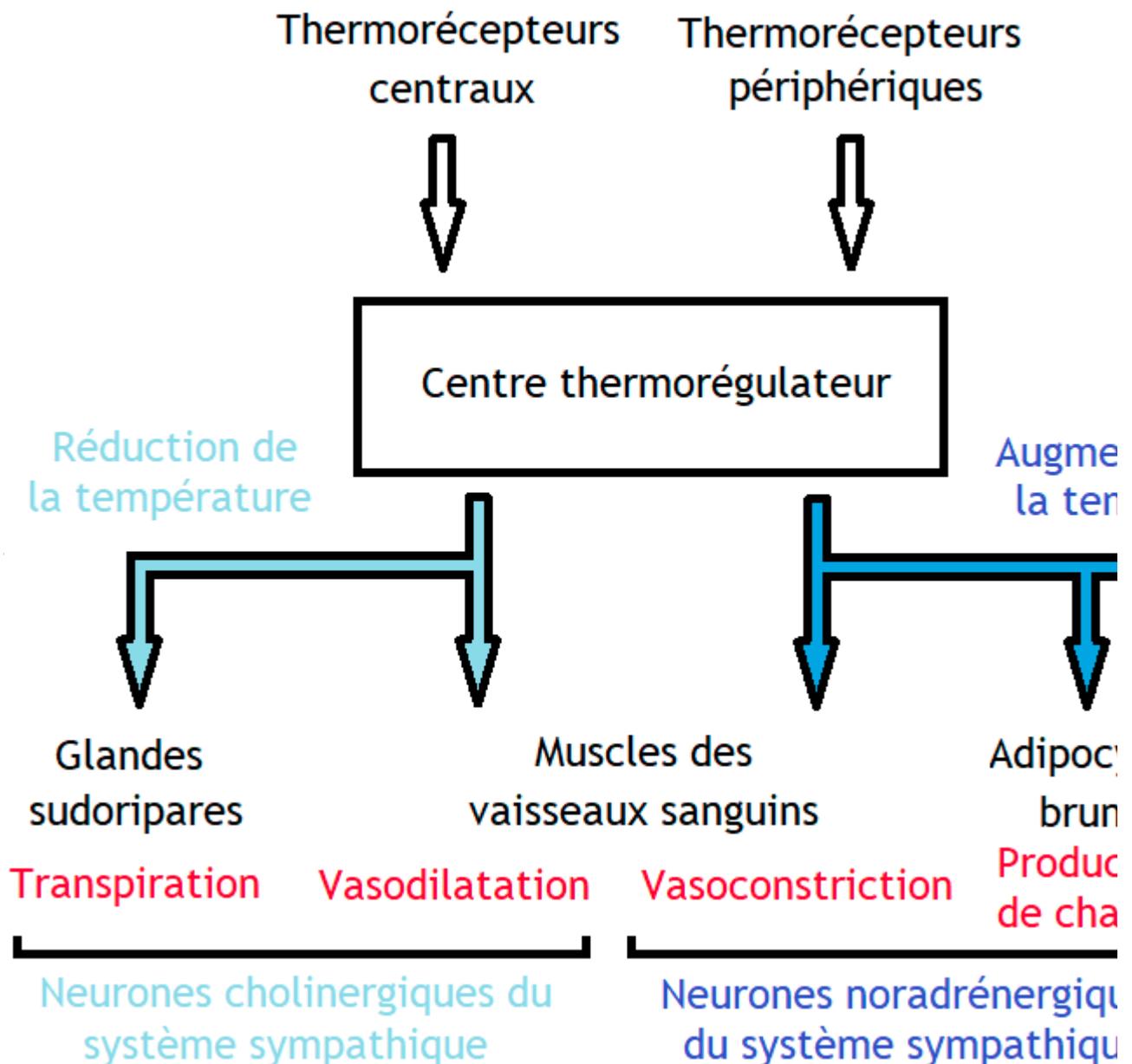
Il faut préciser que certaines circonstances permettent de changer la température de consigne. C'est le cas lors d'une infection, ce qui explique la fièvre. En raison de l'infection, l'organisme libère dans le sang des hormones comme les prostaglandines qui vont agir sur l'hypothalamus. Elles vont modifier la valeur de consigne pour l'augmenter quelque peu : l'organisme devient donc févreux. L'hypothalamus contrôle parfaitement la production de chaleur et la température corporelle, mais décide que celle-ci doit être augmentée. La fièvre est donc un mécanisme différent du coup de chaleur ou de l'hydrocution. Dans ces deux cas, la valeur de consigne reste la même, mais l'organisme ne peut pas évacuer suffisamment de chaleur. La température monte donc, sans que le corps puisse y faire grand chose : l'hypothalamus ne contrôle plus la température corporelle.



Thermoregulation.

Les motoneurones effecteurs

L'hypothalamus commande directement des motoneurones qui commandent les processus thermorégulateurs. Par exemple, il commande les motoneurones des muscles impliqués dans le frisson. Cela lui permet de faire frissonner ces muscles par une commande directe. Il commande aussi les motoneurones qui entourent les vaisseaux sanguins, ceux responsables de la vasoconstriction/vasodilatation. Les glandes sudoripares sont elles aussi sous le contrôle de motoneurones qui appartiennent au système nerveux sympathique, de même que la graisse brune l'est. Bref, tous les processus de thermorégulation sont commandés par des motoneurones. Ceux-ci appartiennent au système nerveux sympathique, à l'exception des motoneurones du frisson qui font partie du système nerveux somatique.



Troubles de la thermorégulation

Il est évident que la thermorégulation n'est pas toute puissante : il est parfaitement possible d'avoir une température supérieure à la normale (hyperthermie ou fièvre) ou trop faible (hypothermie) et je suis certain que vous avez déjà eu de la fièvre dans votre vie, si ce n'est de l'hypothermie. Les raisons à cela peuvent être assez nombreuses, allant d'infections parfois graves à une canicule en passant par des prises médicamenteuses. Une température trop élevée peut avoir des conséquences très graves, pouvant aller jusqu'à la mort. Et l'hypothermie n'est pas en reste : une trop faible température entraîne rapidement une somnolence, pouvant aller jusqu'à une perte de conscience, puis un coma permanent. L'hypothermie signifie le trépas en-dessous de 25°C si elle est prolongée. Dans ce qui va suivre, nous allons parler de la fièvre, de l'hyperthermie, et de l'hypothermie.

La fièvre et l'hyperthermie

Comme dit plus haut, le corps ne tolère pas de températures trop élevées. Les protéines qui constituent le corps se dégradent définitivement quand elles sont soumises à une trop forte température, notamment les protéines cérébrales. Au-delà de 41°C, des crises d'épilepsie surviennent et des dommages neurologiques définitifs peuvent survenir assez rapidement. Il va de soit que la fièvre signifie que le corps lutte contre une infection, la fièvre servant de mécanisme de défense. Les situations où la température corporelle augmente rapidement peuvent aussi survenir en dehors de tout épisode infectieux : un coup de chaleur, une hydrocution, la prise de certains médicaments, un dysfonctionnement cérébral, ou autre. A ce titre, il faut faire la distinction entre la fièvre et l'hyperthermie. LA première signifie que la valeur de consigne de l'hypothalamus est augmentée, sous l'effet de substances chimiques circulant dans le sang (prostaglandines, autres). Ce n'est pas le cas avec l'hyperthermie, où le corps tente par tout les moyens de conserver une température normale, mais n'y arrive pas.

La motricité digestive

Il va de soi que le fonctionnement du tube digestif est très important pour l'homéostasie. Aussi, nous allons aborder la motricité digestive. Celle-ci a de nombreuses différences avec la motricité volontaire, ce qui fait qu'elle mérite son propre chapitre. La motricité de l'estomac et de l'intestin sont sous contrôle aussi bien du cerveau que du système nerveux entérique. La majorité de la motricité est du fait du système nerveux entérique, avec une faible participation du système nerveux central. Dans ce chapitre, nous allons étudier la **neurogastroentérologie**, une discipline qui étudie le système nerveux entérique et cherche à comprendre comment le cerveau et le tube digestif interagissent.

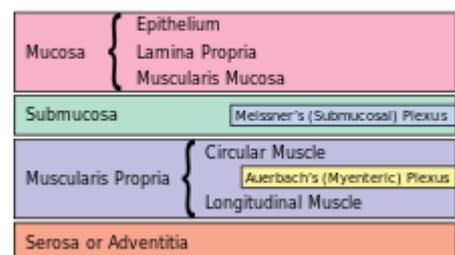
Le système nerveux entérique

Le **système nerveux entérique** est une subdivision du système nerveux répartie dans le tube digestif. On le trouve plus précisément dans l'œsophage, l'estomac, l'intestin. Il est composé de ganglions répartis dans tout le tube digestif et contient un grand nombre de neurones. On estime que ce système nerveux comprend entre 200 et 600 millions de neurones, ce qui est à peu-près le même nombre de neurones que le cerveau ou la moelle épinière, ce qui lui vaut le nom abusif de "deuxième cerveau". Cependant, les fonctions du système nerveux entérique et du cerveau sont loin d'être comparables. Le système nerveux entérique ne fait que commander quelques réflexes indépendamment de la moelle épinière ou du cerveau. Précisément, il commande des réflexes qui vont de la sécrétion de mucus ou de substances chimiques dans l'intestin à la commande du flux sanguin du tube digestif en passant par la motricité intestinale.

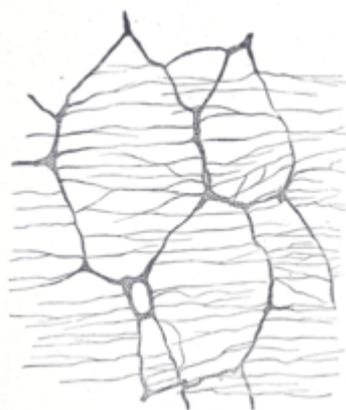
L'anatomie du système nerveux entérique : les plexus entériques

Le système nerveux entérique est surtout composé de deux filets de ganglions, appelés **plexus entériques**. Ces deux plexus portent le nom de **plexus submuqueux** de Meissner et **plexus myentérique** de Auerbach. Ceux-ci sont localisés à des endroits différents dans l'épaisseur du tube digestif. Pour rappel, le tube digestif est un tissu composé de plusieurs couches. La couche extérieure, appelée séreuse ou adventice selon l'endroit, est une sorte d'enveloppe qui recouvre le tube digestif. Juste en dessous, on trouve une couche musculaire appelée la muscularis propria. Elle est utilisée pour faire progresser les aliments ou les malaxer et est responsable des contractions du tube digestif. En dessous, on trouve la couche submuqueuse, remplie de vaisseaux sanguins. Enfin, la dernière couche est la muqueuse : elle produit les sécrétions intestinales et absorbe les nutriments. Le plexus myentérique se trouve dans la couche musculaire, ce qui trahit son rôle dans les contractions du tube digestif. Sans lui, le tube digestif ne pourrait se contracter et les aliments ne progresseraient pas dans le tube digestif. L'autre plexus est situé dans la couche submuqueuse, où il y commande les sécrétions gastro-intestinales et le flux sanguin.

General Organization of the Gastrointestinal Tract



Paroi du tube digestif.

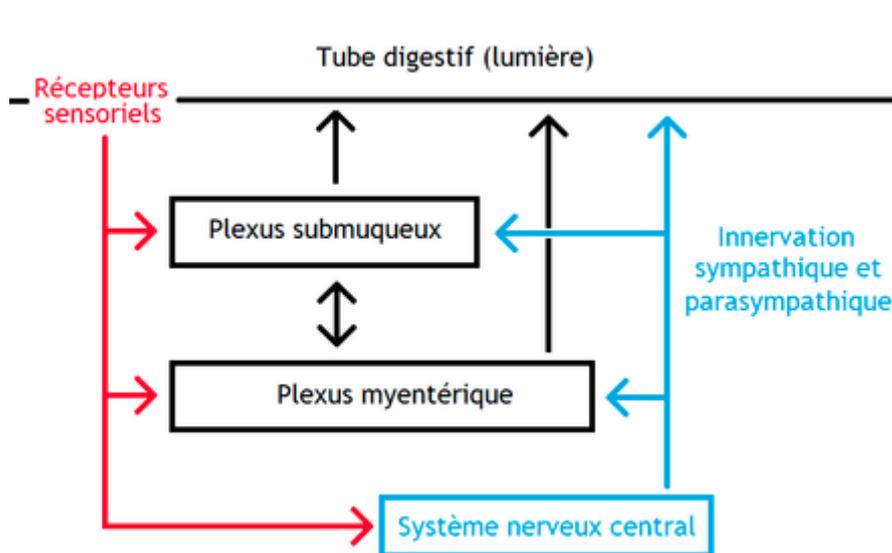


Plexus myentérique.

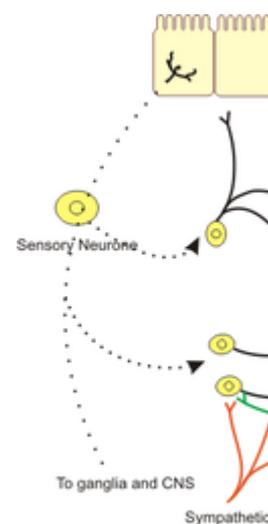


Plexus submuqueux.

Ces deux plexus communiquent entre eux ainsi qu'avec le cerveau, les communications cerveau-plexus entériques allant dans les deux sens. La couche submuqueuse contient de nombreux neurones sensoriels, qui captent l'état de l'intestin. Ils mesurent le pH intestinal, la quantité de nutriments absorbés, l'état de contraction du tube digestif et bien d'autres choses. Les neurones sensoriels émettent ensuite des efférences en direction du cerveau et des deux autres plexus. Les efférences internes innervent les deux plexus entériques et permettent l'implémentation de certains circuits réflexes. Les deux plexus communiquent entre eux, la communication inter-plexus étant importante dans le fonctionnement de certains réflexes. D'autres efférences vont en direction du cerveau, afin de rendre compte de l'état du tube digestif. Ce qui explique que l'on peut avoir des douleurs abdominales, des ballonnements et bien d'autres sensations désagréables comme une sensation de ventre plein. Le cerveau va, en retour, innerver le tube digestif par l'intermédiaire des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.



Système nerveux entérique



Communications et réflexes.

Le système sympathique a une action inhibitrice sur la motricité digestive et les sécrétions, ce qui contraste

avec son action excitatrice sur les autres organes. A contrario, le système parasympathique augmente la motricité digestive et les sécrétions digestives. Dit autrement, le système parasympathique favorise la digestion alors que le système sympathique la met en veilleuse. L'afférence parasympathique principale est le nerf vague, qui commande la motricité du tube digestif sur une bonne partie de sa longueur. Cependant, le système nerveux entérique peut fonctionner indépendamment du cerveau : une lésion du nerf vague laisse la motricité intestinale ou gastrique intacte. L'innervation (para)sympathique touche aussi bien les deux plexus que le tube digestif lui-même.

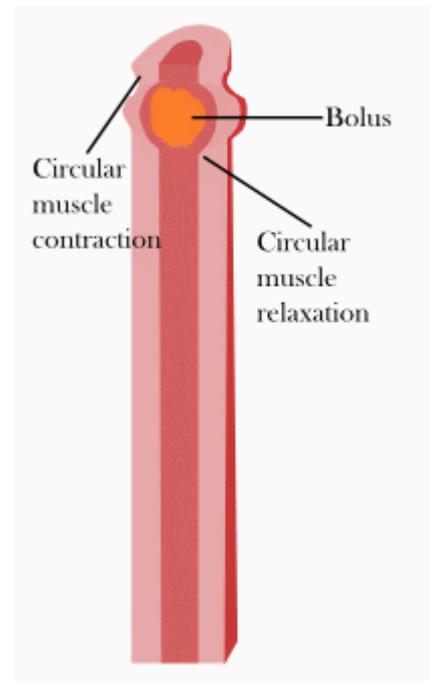
La motricité digestive réflexe

Comme dit plus haut, le système nerveux entérique est responsable de la motricité digestive, bien que ce ne soit pas sa seule fonction. On pourrait croire que la motricité digestive n'est pas uniforme : on voit mal l'estomac bouger de la même manière que l'intestin. Mais en réalité, les mouvements gastriques, œsophagiens et intestinaux sont assez similaires. Dans les grandes lignes, on peut distinguer deux types de mouvements : les mouvements qui coupent et malaxent la nourriture et ceux qui la font avancer dans le tube digestif. Les mouvements qui coupent la nourriture sont appelés des mouvements de **segmentation**. Ils sont surtout courants dans l'intestin, rares dans l'estomac et inexistant dans l'œsophage. Les mouvements qui font progresser la nourriture portent le nom de **péristaltisme**.

Le péristaltisme réflexe est surtout prédominant dans l'œsophage et l'intestin, le cas de l'estomac étant un peu à part. Dans l'œsophage et l'intestin, le péristaltisme est un acte réflexe commandé par des mécano-récepteurs de la muqueuse. Ces mécano-récepteurs détectent la tension dans la paroi intestinale, causée par un gonflement de l'intestin lié à une trop grande accumulation de matière. Ils vont alors émettre des potentiels d'action en direction du plexus myentérique, pour déclencher un mouvement péristaltique. L'estomac est dans un cas similaire, si ce n'est que l'intensité de ses contractions est commandée par le nerf vague et les nerfs du plexus cœliaque sympathique. Ce n'est donc pas un réflexe "pur", vu qu'il est modulé par des afférences centrales. Les noyaux qui commandent la motricité gastrique sont situés dans le tronc cérébral, alors que l'intestin n'a pas besoin de commande pour son péristaltisme réflexe.

Les maladies de la motricité digestive nerveuse

Les troubles de la motricité intestinale sont rarement d'origine nerveuse, alors que les troubles de la motricité gastrique peuvent provenir d'une lésion des nerfs stomacaux. Dans les grandes lignes, on peut distinguer deux troubles principaux de la motricité : la maladie de Hirschsprung et la gastroparésie. La **gastroparésie** est une simple paralysie gastrique, causée par un dysfonctionnement des nerfs stomacaux. Vu que l'estomac n'a pas de circuits réflexes lui permettant de conserver un péristaltisme autonome



Péristaltisme.

suffisant, toute lésion de ces nerfs fait que l'estomac est paralysé. La gastroparésie est le plus souvent une conséquence d'un diabète ou d'une intervention chirurgicale à l'estomac. Elle se traduit par une perte d'appétit, des nausées et/ou vomissements, parfois accompagnés d'un reflux ou d'autres troubles dyspeptiques. Le seul traitement consiste en l'absorption de médicaments prokinétiques, qui accélèrent la motricité gastrique autonome. Ces médicaments sont le plus souvent des antagonistes de la dopamine, des neuroleptiques ou des antiémétiques du style domperidone ou metoclopramine.

La **maladie de Hirschsprung** est causée par une absence de formation du système nerveux entérique au niveau du colon. Cette absence n'est pas forcément présente sur toute la longueur du colon, mais est généralement circonscrite à un segment plus ou moins long du colon. Ce segment sans ganglions nerveux est contracté en permanence et ne laisse pas passer la nourriture (ou ce qu'il en reste). Dans le cas le plus courant (80% des cas), seul le colon terminal et le rectum n'ont pas de système nerveux entérique. Les cas où tout le colon est touché sont beaucoup plus rares (5% des cas), les autres cas étant plus fréquents. Cette maladie se traduit surtout par de la constipation, des diarrhées, des douleurs, possiblement des vomissements et d'autres symptômes qui font penser à une occlusion intestinale.

Le réflexe de vomissement

Comme dit plus haut, le système nerveux entérique possède de nombreux réflexes. La plupart d'entre eux sont purement internes, dans le sens où le cerveau n'a pas d'influence sur ceux-ci, ou alors cette influence est trop faible pour se faire sentir. Mais d'autres sont des réflexes commandés par le cerveau. On fait ainsi la différence entre réflexes digestifs courts et longs. Certains de ces réflexes sont relativement complexes, comme peuvent l'être les réflexes de vomissement ou de déglutition. Le plus intéressant à décrire est de loin le réflexe de vomissement, son étude donnant de nombreux indices quant au fonctionnement des antiémétiques. Le vomissement est un réflexe assez ancien du point de vue évolutif, de nombreux animaux pouvant vomir. Il s'agit d'un réflexe long, à savoir qu'il est commandé par le cerveau, les voies réflexes passant par le système nerveux central.

L'anatomie du circuit du vomissement

Les stimulus qui peuvent déclencher un vomissement sont très divers, ce qui trahit la complexité du circuit nerveux du vomissement. Le stimulus émétique le plus évident est tout simplement un stimulus irritant le tube digestif, que ce soit une inflammation de l'intestin ou de l'estomac. Un autre stimulus tout aussi évident est simplement une stimulation de l'oreille interne : cela explique le mal de mer et les nausées et vomissements causés par des vertiges. Il en est de même pour les problèmes au niveau des bronches ou de la gorge, qui peuvent faire vomir. Par exemple, on peut vomir quand on a trop toussé ou que l'on met son doigt bien profond dans la gorge. Enfin, les toxines présentes dans le sang peuvent aussi déclencher des vomissements, ce qui explique que certains poisons/médicaments ou des intoxications alimentaires peuvent faire vomir. Moins évident est l'influence des émotions ou des odeurs sur la sensation de nausée, mais force est de constater que toute sensation de dégoût peut faire vomir, de même qu'une peur intense. Comme on le voit, ces nombreux stimulus doivent correspondre à autant de voies réflexes sensorielles.

Pour simplifier, il existe une aire cérébrale qui déclenche les vomissements. Ce **centre du vomissement** est localisé dans le tronc cérébral, vraisemblablement dans le noyau du tractus solitaire, bien que sa position ne soit pas bien connue. On suppose qu'il est localisé pas trop loin de la formation réticulée. Ce

centre émet des axones moteurs en direction de l'estomac et du système nerveux entérique de manière générale : il innerve aussi bien l'estomac que l'œsophage et une partie de l'intestin grêle. Les afférences sensorielles ont des sources diverses : oreille interne, arbre bronchique, gorge, tube digestif, et une structure chémosensible appelée l'area postrema. Cette dernière, l'**area postrema**, est une aire cérébrale directement au contact du sang qui est donc située en dehors de la barrière hémato-encéphalique (c'est un organe circumventriculaire). Elle capte les toxines qui circulent dans le sang et avertit le centre du vomissement quand la quantité de toxine circulante devient dangereuse. Le vomissement induit permet à l'organisme de se purger des toxines en question. Les autres afférences innervent directement le centre du vomissement pour l'informer que le tube digestif, l'organe vestibulaire ou les bronches/la gorge fonctionne mal, le cerveau pouvant alors déclencher un vomissement ou des nausées. Enfin, le cortex cérébral innerve le centre du vomissement, ce qui explique qu'une émotion forte, comme la peur ou le dégoût, peut faire vomir.

Les anti-émétiques et neurotransmetteurs du vomissement

Fait intéressant, le centre du vomissement et l'area postrema sont sensibles à des neurotransmetteurs différents, comme l'indique le tableau situé plus bas. Le centre du vomissement est visiblement sensible à l'acétylcholine et l'histamine, alors que l'area postrema est surtout sensible à la dopamine et la sérotonine. Il n'est donc pas étonnant que la majorité des anti-émétiques connus soient des anti-cholinergiques, des anti-histaminiques, des anti-sérotoninergiques ou des anti-dopaminergiques.



Area postrema

Aire cérébrale ou afférence	Neurotransmetteurs/récepteurs
Centre du vomissement	<ul style="list-style-type: none"> ■ Acétylcholine : récepteurs muscariniques ■ Sérotonine : récepteurs 5HT-2 ■ Histamine : récepteurs H1
Area postrema	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dopamine : récepteurs D2 ■ Sérotonine : récepteurs 5HT-3
Voies digestives	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dopamine : récepteurs D2 ■ Sérotonine : récepteurs 5HT-3 et 5HT-4
Appareil vestibulaire	<ul style="list-style-type: none"> ■ Acétylcholine : récepteurs muscariniques ■ Sérotonine : récepteurs 5HT-1A ■ Histamine : récepteurs H1
Cortex	-

Le vomissement lié aux vertiges ou au mal de transport est à placer à part des autres. Les voies émétiques provenant de l'oreille interne sont essentiellement des voies histaminergiques. La preuve vient de la nature des médicaments contre le mal des transports (anti-naupathiques). Ces médicaments permettent d'inhiber temporairement la voie entre noyaux vestibulaires et centre du vomissement. Or, ce sont presque tous des inhibiteurs de l'histamine ou des inhibiteurs des récepteurs muscariniques (acétylcholine). Visiblement, les inhibiteurs de l'histamine inhiberaient les voies provenant de l'oreille interne, alors que les anticholinergiques inhiberaient le centre du vomissement. Les médicaments anti-cholinergiques agissent aussi sur le mal des transports et les nausées de vertige, mais leurs effets secondaires importants font que les anti-histaminiques leur sont préférés.

Les antiémétiques "généraux" les plus anciens sont des anti-cholinergiques, comme la scopolamine ou l'atropine, ou des anti-histaminergiques. Pour les anti-histaminergiques, seul le dimenhydrinate (Nausicalm) est encore utilisé en automédication. Les anti-cholinergiques sont aujourd'hui interdits en auto-médication et ne sont disponibles que sur ordonnance. Ils sont peu utilisés de nos jours, en raison de leurs effets secondaires importants. Les anticholinergiques et anti-histaminiques ont été remplacés par les anti-dopaminergiques et anti-sérotoninergiques. Ceux-ci agissent surtout sur l'area postrema, mais aussi sur les voies provenant du tube digestif. Ils n'agissent pas sur le centre du vomissement, ce qui fait qu'ils sont moins efficaces sur le mal des transports, les nausées de vertiges ou d'autres causes particulières. Parmi ces médicaments, on peut citer les anti-sérotoninergiques 5HT-3, comme l'odansetron ou le principe actif du gingembre (utilisé en médecine complémentaire contre les états nauséeux). Leur efficacité est importante, mais n'est pas sans effets secondaires. Parmi les anti-dopaminergiques centraux, qui agissent sur le cerveau, on peut citer les neuroleptiques et anti-psychotiques, utilisés assez rarement. Tous les médicaments précédents agissent sur le cerveau, vu qu'ils traversent la barrière hémato-encéphalique. Si cela se traduit par une bonne efficacité, cela fait qu'ils peuvent entraîner de nombreux effets secondaires.

Les anti-dopaminergiques périphériques ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique et ne peuvent donc pas agir sur le centre du vomissement. Ils se contentent d'agir sur l'area postrema, ce qui fait qu'ils

n'agissent pas dans toutes les situations : ils ne peuvent rien contre les nausées liées aux vertiges, à une toux importante ou autre. Ils sont globalement moins efficaces que les autres médicaments, mais ont beaucoup moins d'effets secondaires neurologiques ou psychiatriques. Ce qui est un avantage particulièrement important pour l'auto-médication. Tous les médicaments vendus en pharmacie ou donnés par les médecins pour une gastro-entérite sont de ce type. On pourrait citer le domperidone, le metopimazine (vogalene et vogalib) ou quelques médicaments similaires. Ceux-ci sont parfois appelés des neuroleptiques cachés, vu que ce sont des anti-dopaminergiques (neuroleptique = anti-dopaminergique).

Les rythmes circadiens

Vous avez peut-être déjà entendu parler de l'horloge biologique, cette expression métaphorique étant notamment utilisée pour rendre compte de notre sommeil. Cette horloge a un rapport avec notre rythme de vie, qui fait alterner un sommeil et l'état vigile. Mais d'autres fonctions organiques suivent aussi un rythme journalier (nycthéméral diraient certains). Par exemple, notre température corporelle suit un rythme de 24 heures. L'adage veut ainsi que notre température soit maximale au réveil et diminue progressivement durant la journée, atteignant un minimum le soir avant de dormir. Et on pourrait aussi citer les rythmes de la pression sanguine, de la motilité intestinale, de la production d'urine ou de certaines hormones. De plus, l'espèce humaine n'est pas la seule à avoir de tels rythmes : de nombreux animaux ont aussi un rythme veille-sommeil d'une période de 24 heures, un tel rythme s'observant aussi pour leur température ou d'autres paramètres corporels. Même certaines plantes, ou encore des bactéries, suivent un rythme journalier. Qui plus est ces rythmes sont indépendants de la luminosité, même si la lumière semble resynchroniser des rythmes défaillants. Ces rythmes d'une durée de 24 heures sont appelés des **rythmes circadiens**.

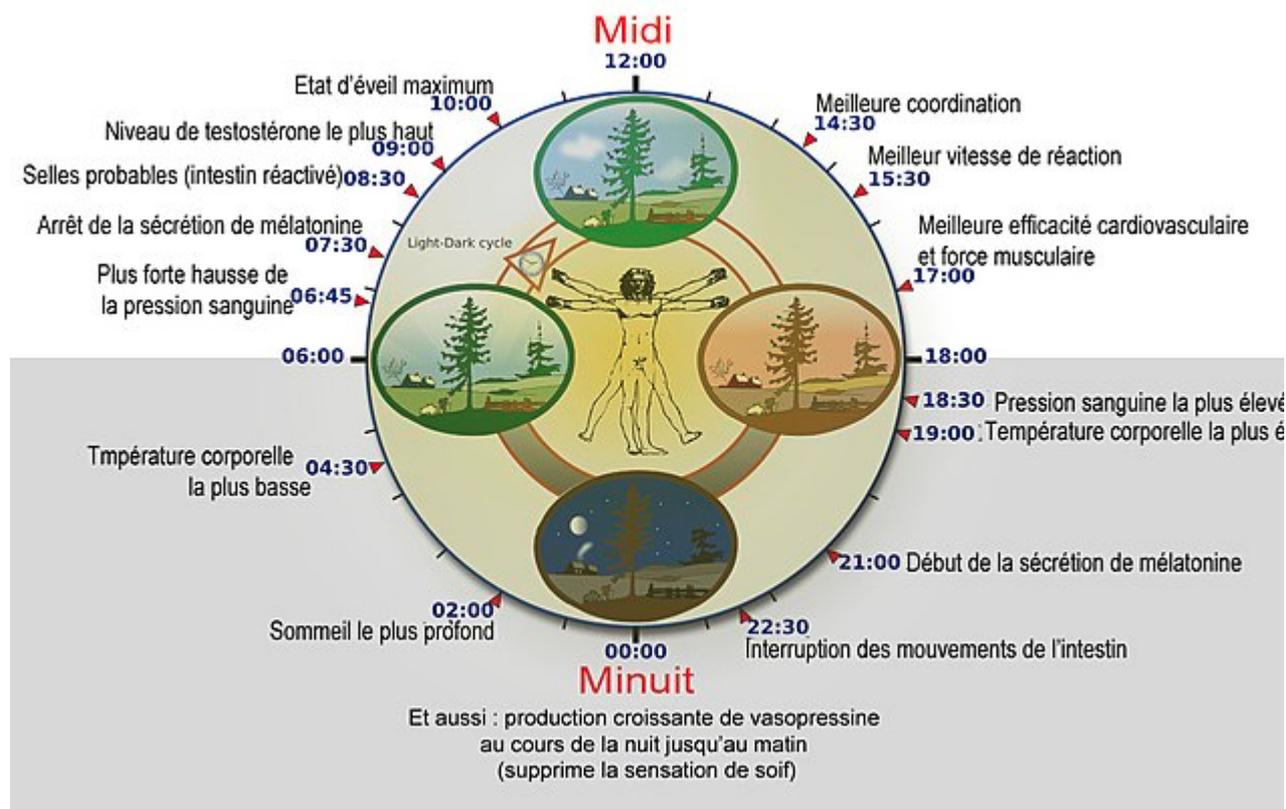


Illustration des différents rythmes circadiens humains.

Il est naturel de penser que ces rythmes proviennent de la variation de luminosité au cours de la journée : la nuit apporterait le sommeil ou ferait baisser notre température. Mais cette hypothèse peut facilement se réfuter. Il suffit pour cela de soumettre un sujet à une isolation totale du monde extérieur, dans un environnement à température et luminosité constante, sans interactions sociales. De telles expériences permettent à un sujet de ne pas avoir la moindre indication sur le rythme jour-nuit extérieur. La première expérience de ce type fût celle de Michel Siffre, qui fût isolé durant plusieurs mois dans une grotte, dans un environnement expérimental contrôlé. Il s'avéra que celui-ci garda un certain rythme journalier, que ce

soit pour ses durées et phases d'éveil/sommeil ou pour sa température, et bien d'autres paramètres. Son sommeil était cependant quelque peu dégradé et sa rythmicité était quelque peu altérée par une part d'aléatoire. Ces expériences, réalisées aussi bien sur des humains que des animaux, des plantes ou des bactéries, montrent que les sujets gardent une rythmicité circadienne marquée, même sans indices extérieurs. Les scientifiques ont donc déduit que les rythmes circadiens ne sont pas imposés par l'environnement, mais sont générés par quelque chose d'interne au sujet : une **horloge biologique**.

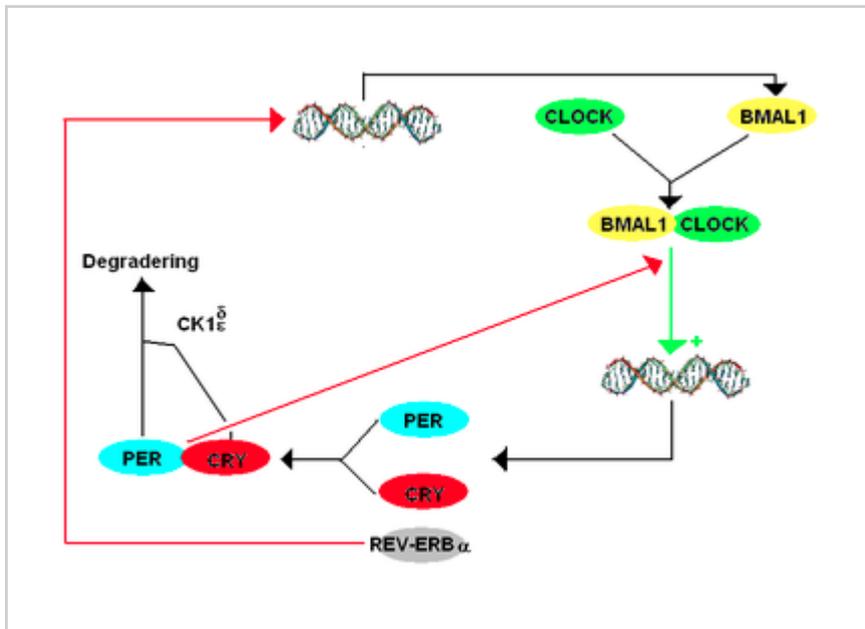
De plus, cette horloge a une période proche de 24 heures, avec cependant un léger décalage. La période de l'horloge biologique diffère quelque peu du rythme journalier de 24 heures, pouvant aller de 22 à 27 heures, suivant les sujets. Ce décalage n'est pas corrigé quand le sujet est placé en isolation et reste relativement constant. Par contre, en milieu naturel, ce décalage semble ne pas exister. Tout se passe comme si l'action de l'environnement permettait de resynchroniser l'horloge biologique avec le cycle jour-nuit réel. Pour cela, les scientifiques ont postulé que la lumière ambiante, la température et d'autres paramètres comme l'heure des repas, influençaient l'horloge biologique, pour la resynchroniser; Ces évènements sont appelés des **zeitbegers**. Ces deux observations sont autant de contraintes qui suffisamment à définir un rythme dit circadien : un rythme endogène, proche de 24 heures, influencé par différents zeitbegers. Mais il faut de plus que ce rythme reste de 24 heures, quelque soit la température extérieure. Certains rythmes biologiques ayant une période variable selon la température.

Anatomie et physiologie de l'horloge biologique

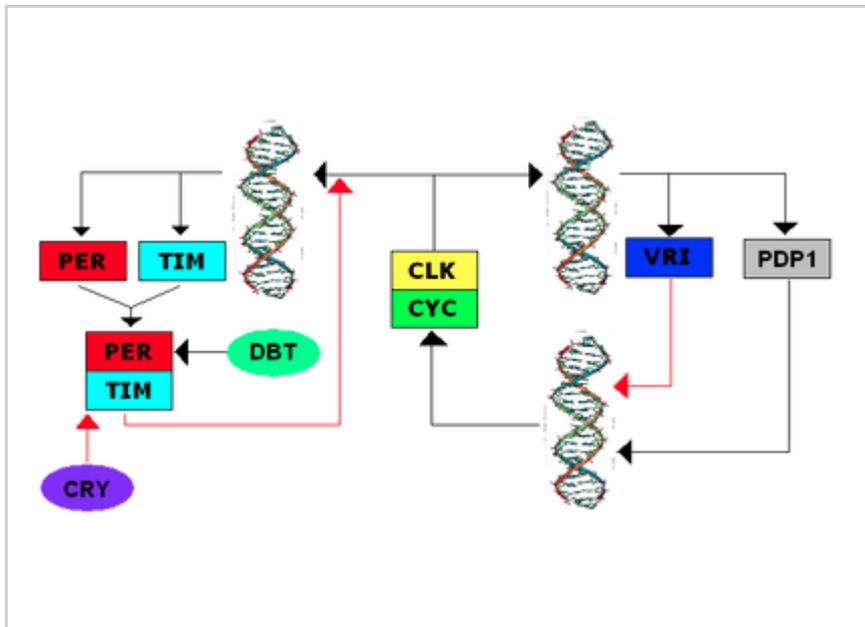
Cette horloge biologique peut être conceptuellement divisée en plusieurs sous-systèmes, qui correspondent chacun à une caractéristique de l'horloge biologique. Premièrement, on trouve l'horloge elle-même, à savoir quelque chose qui oscille à un rythme de 24 heures. Mais cette horloge est aussi soumise à un mécanisme de resynchronisation, qui capte différents zeitbegers et agit sur la synchronisation de l'horloge (sur sa phase diraient les physiciens). Enfin, cette horloge doit aussi être reliée à un système effecteur qui lui permet d'agir sur divers paramètres, comme la température ou l'activité cérébrale (pour influencer l'état de veille). Horloge biologique, mécanisme de synchronisation et système effecteur sont anatomiquement séparés, du moins dans une certaine mesure.

L'horloge génétique

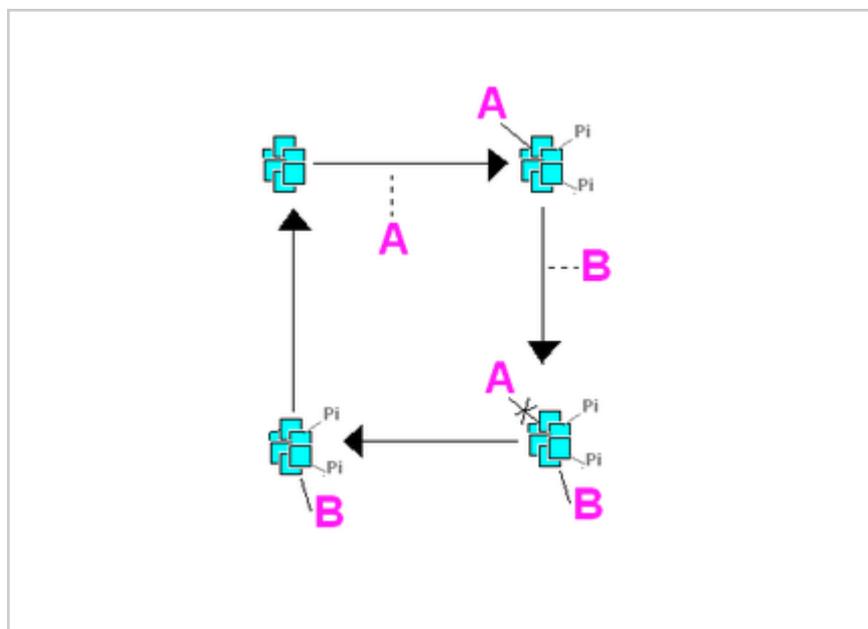
Divers expériences ont montré que des cellules individuelles sont capables de soutenir un rythme circadien, notamment dans la production de certaines protéines. Il en va ainsi de certaines bactéries, qui synthétisent certaines protéines avec une période de presque 24 heures, même soumise à température et luminosité constante. Une première approche consiste donc à chercher le substrat de l'horloge biologique directement dans nos cellules. Et effectivement, toute cellule un tant soit peu évoluée possède un rythme circadien, d'origine génétique. Celui-ci provient d'un processus cyclique, qui fait intervenir des concentration en protéines fluctuante, régulées par l'activation et la désactivation cyclique de gènes. De telles **horloges génétiques** sont cependant différentes selon l'espèce abordée : les gènes et protéines en cause ne sont pas les mêmes selon que l'on parle d'un mammifère, d'un insecte, d'une plante ou d'une cyanobactérie. L'horloge biologique des mammifère est cependant la plus étudiée, car la plus représentative.



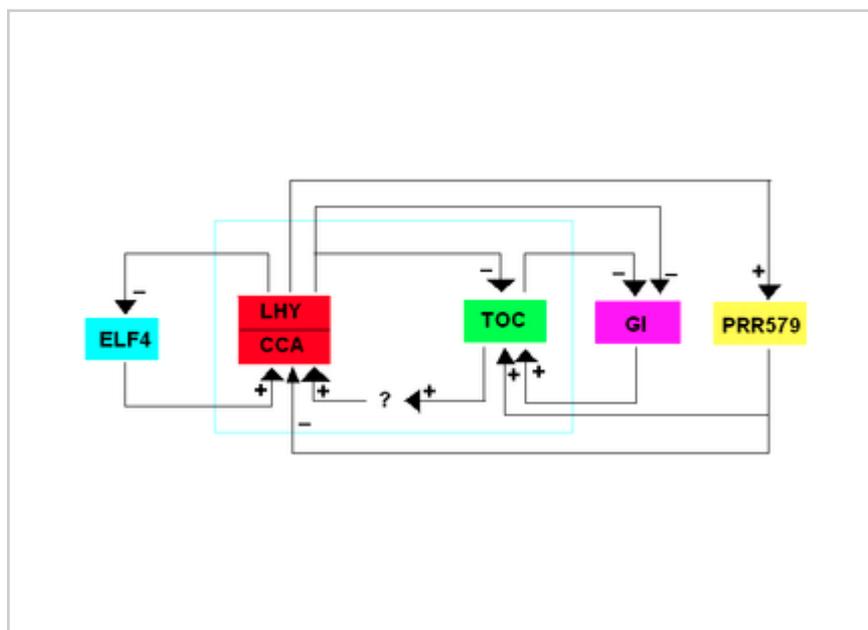
Horloge génétique des mammifères]



Horloge génétique d'une drosophile



Horloge génétique d'une cyanobactérie



Horloge génétique d'une plante appelée Arabidopsis thaliana

Le noyau supra-chiasmatic

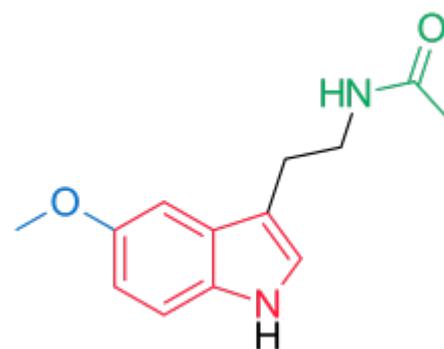
Mais cette horloge génétique est exprimée dans toutes les cellules du corps. Chaque d'entre elle possède ainsi sa propre rythmicité, qui n'est pas forcément synchronisée avec celles de ses voisines. Il doit fatalement exister un mécanisme de synchronisation qui permet aux cellules d'un organisme de fonctionner à l'unisson. Ce mécanisme sert ainsi d'horloge primaire, qui donne le la aux horloges secondaires de chaque cellule. Cette horloge primaire est localisée dans une structure cérébrale bien précise, un noyau de l'hypothalamus : le **noyau supra-chiasmatic**. Les preuves à l'appui de cette affirmation proviennent de l'étude des lésions de cette structure, qui font disparaître toute rythmicité

circadienne. Ces lésions entraînent notamment des dégradations du sommeil, qui devient complètement aléatoire, que ce soit pour les durées de sommeil ou les heures d'endormissement. Mieux : les greffes de noyaux supra-chiasmatique sains permettent de totalement guérir des souris dont le noyau supra-chiasmatique aurait été lésé. De quoi établir la localisation de l'horloge biologique primaire dans ce noyau.

La glande pinéale

Le **système effecteur** proprement dit n'est cependant pas localisé dans le noyau supra-chiasmatique. Celui-ci est localisé dans la **glande pinéale**, qui secrète de la mélatonine, l'hormone du sommeil. Si nous l'avons vue plus en détail il y a quelques chapitres, il bon de rappeler quelques faits à son propos. Présente chez tous les vertébrés, à quelques exceptions près, elle a la taille d'un grain de riz et est localisée entre les deux morceaux du thalamus. Cette glande secrète une hormone qui induit l'endormissement : la **mélatonine**. Cette mélatonine influencerait le cerveau, mais aussi le reste du corps de par son action hormonale.

La mélatonine est synthétisée à partir de sérotonine, d'où l'influence de ce neurotransmetteur dans le sommeil. Les cellules qui produisent la mélatonine dans la glande pinéale sont des cellules spécialisées qu'on ne retrouve pas ailleurs dans le corps : elles portent le nom de pinéaocyte.



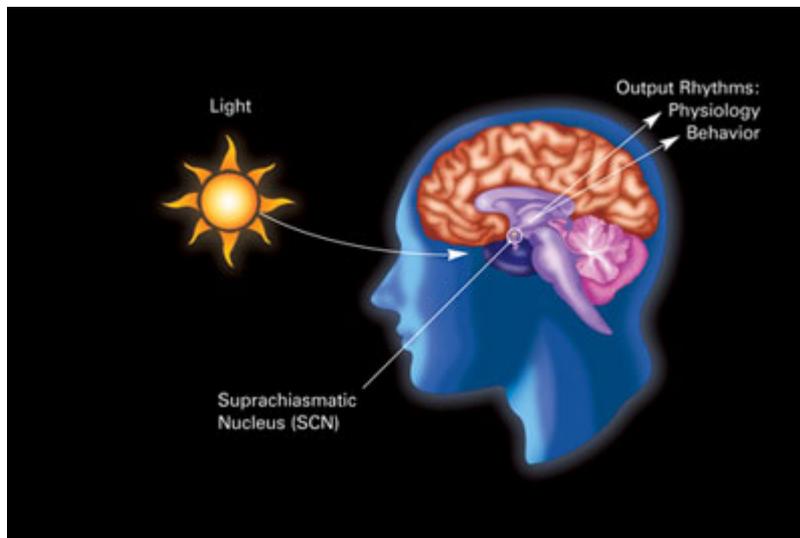
Molécule de mélatonine.



Synthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine.

Les cellules ganglionnaires de la rétine

Enfin, on peut se demander comment le noyau supra-chiasmatique fait pour prendre en compte les zeitbegers. Si l'ensemble de ces interactions ne sont pas connues, il en est une qui a été plus étudiée que les autres : l'influence de la lumière. Le noyau supra-chiasmatique est directement relié à la rétine, certains axones innervant directement celui-ci. Ces axones proviennent d'une classe spéciale de cellules ganglionnaire, qui perçoivent la luminosité ambiante sans pour autant servir dans le processus de perception visuelle. Ces cellules contiennent un pigment photorécepteur spécial, la **mélanopsine**, sensible à la lumière bleue. Ces cellules informent le noyau supra-chiasmatique de l'éclairement. Ces informations auraient une influence directe sur l'horloge biologique génétique des cellules du noyau supra-chiasmatique, mais cette influence est encore mal connue.



Localisation de l'horloge biologique primaire.

Les troubles du rythme circadien

L'horloge biologique et ses systèmes annexes ne sont clairement pas infaillibles. Toute lésion de ses composants peut entraîner des défaillances, qui se manifestent essentiellement par des troubles du sommeil. Ainsi, les aveugles ont du mal à synchroniser leurs rythmes de sommeil, d'autres personnes ont du mal à s'endormir en soirée, et ainsi de suite. Dans certains cas, ces défaillances sont mineures. Ainsi en est-il de personnes qui sont légèrement du soir ou matin, chose relativement banale. Mais dans certains cas, ces troubles entraînent de véritables syndromes cliniques, que tout psychiatre ou médecin de sommeil peut aisément reconnaître. Ceux-ci sont au nombre de quatre, certains y ajoutant en plus les syndromes de décalage horaire ou de travail de nuit, quoique la dénomination de trouble pour parler de conséquences de faits sociaux puisse porter à débat.

La classification des maladies du rythme circadien

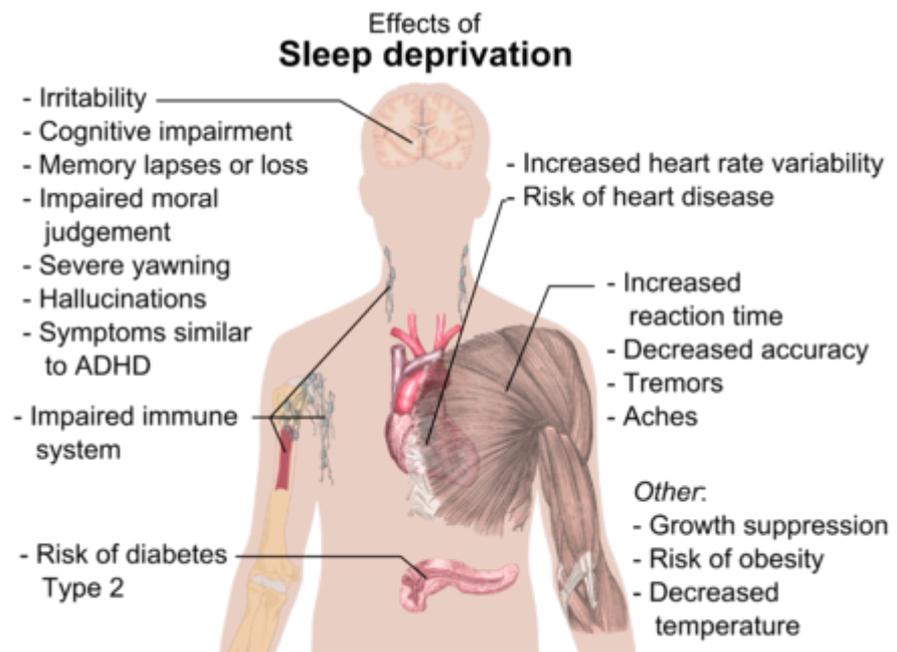
<p>Retard de phase.</p>	<p>Avec un retard de phase, le sujet a une horloge retardée, mais dont la période est bien de 24 heures. Cela se traduit par endormissement retardé, qui a souvent lieu après 2 heures du matin, parfois plus. Le sujet a aussi du mal à se réveiller le matin et a tendance à se réveiller tard, vers midi. Le sujet se sent généralement plus productif en soirée. Le sujet n'est vraiment reposé que si on le laisse dormir à son rythme, lui imposer un rythme "normal" ayant de fortes chances de nuire à la qualité de son sommeil.</p>	
<p>Avance de phase.</p>	<p>Avec une avance de phase, le sujet a une horloge qui avance sur l'horaire, mais dont la période est bien de 24 heures. Cela se traduit par endormissement précoce, qui a souvent lieu vers 18 heures de l'après-midi. Le sujet se réveille tôt le matin, vers 4 à 5 heures du</p>	

	<p>matin. Le sujet n'est vraiment reposé que si on le laisse dormir à son rythme, lui imposer un rythme "normal" ayant de fortes chances de nuire à la qualité de son sommeil.</p>	
<p>Rythme différent de 24 heures.</p>	<p>Avec un rythme différent de 24 heures, le sujet a un rythme circadien dont la période n'est pas de 24 heures. Les sujets aveugles sont souvent soumis à ce trouble, vu que ceux-ci ne peuvent pas profiter de l'effet synchronisant de la lumière du jour. Mais ce trouble n'est pas l'apanage des aveugles : certaines personnes vierges de toute cécité ont cependant ce trouble.</p>	
<p>Absence de rythme circadien.</p>	<p>L'absence de rythme circadien se traduit par une disparition totale de tout rythmicité circadienne. Cela arrive notamment chez les personnes qui ont subit une lésion des noyaux supra-chiasmatiques.</p>	

Les traitements

Les traitements de ces troubles sont relativement similaires. Le premier d'entre eux est la **thérapie comportementale**, utilisée pour les retards de phase, et dans une moindre mesure pour les avances de phase. Cette thérapie pousse le sujet à modifier son comportement pour faciliter un endormissement précoce, limitant le retard de phase (dont une partie a une origine indéniablement comportementale). Cette thérapie peut être secondée par l'**administration de mélatonine** au bon instant de la journée, juste avant l'endormissement pour le retard de phase, ou le matin pour l'avance de phase. Divers médicaments peuvent aussi mimer l'effet de la mélatonine, de part leur structure chimique similaire à celle de la mélatonine. De tels agonistes de la mélatonine, sont cependant moins utilisés, certains ayant quelques effets secondaires, ou étant utilisés pour d'autres indications thérapeutiques (comme l'agomélatine, utilisée pour soigner les épisodes dépressifs). Enfin, la **luminothérapie**, à savoir l'exposition à une lumière similaire à la lumière du jour à un instant adéquat de la journée, donne aussi de bons résultats.

L'éveil, le sommeil et la vigilance



Effets d'une privation de sommeil.

Présent chez de nombreuses espèces animales, le sommeil est certainement apparu pour permettre aux animaux de conserver leur énergie. De nombreux animaux peu évolués peuvent tomber dans un état de torpeur, où ils restent immobiles durant plus ou moins longtemps. On pourrait croire que le chapitre sur les rythmes circadiens vous a enseigné tout ce qu'il y a à savoir, mais ce n'est pas le cas. Il est vrai que notre sommeil a une régularité similaire à celle du rythme circadien, à peu de choses près : nous nous levons et nous couchons plus ou moins à la même heure, même si certaines circonstances nous éloignent parfois de notre lit jusqu'à des heures indues.

Mais l'horloge circadienne n'est pas la seule responsable de l'envie de dormir. Les chercheurs ont remarqué que l'envie de sommeil n'avait parfois aucun rapport avec le rythme de cette horloge. Par exemple, le manque de sommeil augmente l'envie de dormir alors qu'il n'a pas d'effet sur l'horloge biologique. On peut l'observer en regardant non pas le sommeil, mais les autres paramètres qui évoluent avec une période de 24 heures (la température, par exemple). Ainsi, il est possible de désynchroniser l'envie de dormir du rythme circadien, suite à des privations de sommeil : le sujet aura envie de dormir à des horaires sans lien avec son rythme circadien. Il y a donc quelque chose qui est capable d'induire le sommeil, sans que cela soit lié aux rythmes biologiques. Cette autre chose, les scientifiques lui ont donné le nom d'**homéostasie du sommeil**. Ce terme ne fait que formuler une évidence : plus on passe de temps éveillé, plus la fatigue se fait sentir et plus on a envie de dormir. Comme quoi, il fallait bien un chapitre complet sur le sommeil !

En moyenne, on estime qu'un être humain normal a besoin d'environ 8 à 9 heures de sommeil. Cependant, cette moyenne cache une forte variabilité, vraisemblablement pour des raisons génétiques : les gros dormeurs doivent dormir 8 à 10 heures par nuit pour se sentir en forme, alors que les petits dormeurs se contentent de 3 à 4 heures. De plus, l'âge rentre aussi en compte dans les besoins de sommeil, la durée idéale de sommeil diminuant progressivement jusqu'à la fin de l'adolescence. Un nouveau-né a tendance à

dormir plus de 18 heures par jour, un enfant de 3 ans 11 à 13 heures, les adolescents ont besoin de 9 à 10 heures par jour, et les adultes entre 7 à 8 heures. Contrairement à l'idée reçue, les personnes âgées dorment autant que les jeunes adultes, mais ont un sommeil plus fragmenté : elles dorment moins la nuit et se rattrapent le jour en faisant la sieste.

Quand on manque de sommeil, tout se passe comme si le sujet en manque de sommeil avait une dette de sommeil à rattraper. Cela se remarque surtout par une diminution des performances du sujet : ses réactions sont plus lentes, il fait plus d'erreurs, sa concentration diminue, ses performances intellectuelles déclinent, etc. Quelqu'un qui a mal dormi durant la nuit aura tendance à plus dormir que le lendemain pour rattraper sa dette de sommeil. Cependant, une nuit blanche est souvent rattrapée par quelques heures de sommeil supplémentaires. Plus que la durée du sommeil, c'est surtout la **qualité du sommeil**, l'intensité du sommeil, qui permet de récupérer. Cette intensité dépend de la dette de sommeil accumulée, le sommeil étant plus réparateur après une restriction de sommeil. Et cette intensité du sommeil a une trace dans le cerveau, comme nous allons le voir.

Les stades du sommeil

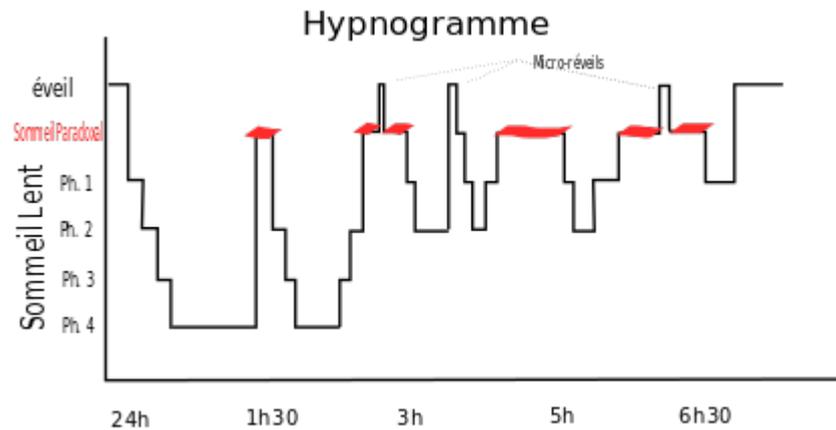
Le cerveau est très loin de rester inactif lors du sommeil et son activité électrique est riche. Même durant le sommeil, le cerveau a une activité électrique relativement soutenue. L'ensemble des potentiels d'action à un moment donné causent une activité électrique mesurable à la surface du crâne, de l'ordre de quelques microvolts. Les neurones ont tendance à synchroniser leurs émissions, à émettre plus ou moins en même temps. Cela se traduit par une activité cyclique (à quelques variations près) : on observe des rythmes cérébraux, parfois improprement appelés **ondes cérébrales**. Ces rythmes se forment pour deux raisons. Premièrement, certains **neurones pacemakers** émettent des potentiels d'action à des intervalles réguliers, même s'ils ne sont pas stimulés par d'autres neurones. Deuxièmement, certaines aires cérébrales sont reliées et forment des boucles, qui sont à l'origine de certains rythmes cérébraux. Les boucles les plus importantes, qui relient les neurones du néocortex au thalamus, sont appelées **boucles thalamico-corticales**.

Cette activité électrique cérébrale peut se mesurer avec un instrument composé de plusieurs électrodes placées à la surface du crâne : l'**électroencéphalographe**, ou EEG. Celui-ci est utilisé pour étudier le fonctionnement du cerveau, diagnostiquer l'épilepsie, et observer le déroulement du sommeil. Chaque rythme cérébral a une fréquence bien particulière, et on classe arbitrairement les ondes cérébrales dans 4 à 6 bandes de fréquences nommées alpha, bêta, gamma, delta, et thêta. Les scientifiques ont remarqué que chaque bande de fréquence correspond à des niveaux d'éveil et de sommeil différents. De plus, ces ondes cérébrales sont localisées dans des zones différentes du cerveau : les ondes gamma et bêta sont essentiellement localisées dans les lobes frontaux, alors que les ondes Alpha sont localisées dans le cortex sensoriel et moteur.

- Delta : Inférieur à 4 hertz
- Thêta : 4 à 7 hertz
- Alpha : 8 à 15 hertz
- Bêta : 16 à 31 hertz
- Gamma : Plus de 32 hertz

L'activité électrique du cerveau varie entre le sommeil et l'éveil, et on peut observer des variations par

rapport à la normale dans certains cas pathologiques. Si on observe l'EEG de quelqu'un qui dort, on remarque que le sommeil est organisé en **phases de sommeil**, identifiables par l'apparition de certaines ondes cérébrales. La succession de ces phases forme un cycle de 90 minutes, qui se répète plusieurs fois durant une nuit.



Hypnogramme

Stades du sommeil

Stade du sommeil	Ondes cérébrales prédominantes
Eveil	Ondes Gamma, Bêta
Endormissement	Ondes Alpha
Sommeil lent léger	Ondes Thêta
Sommeil lent profond	Ondes Delta
Sommeil paradoxal	Ondes Gamma, Bêta

Endormissement

Lors de l'endormissement, les ondes alpha apparaissent par bouffées successives. Le sujet peut être réveillé facilement. Lors de cette phase, le sujet peut être pris d'hallucinations dites hypnagogiques, ainsi que de sursauts musculaires nommées myoclonies d'endormissement. Dans la majorité des cas, cela est tout à fait normal et n'a rien de pathologique (l'auteur en a déjà fait expérience, sans avoir de problème de santé particulier).

Sommeil à ondes lentes

Lors du sommeil à ondes lentes, on observe une diminution de la fréquence des ondes cérébrales et une augmentation de leur amplitude. Le dormeur devient de plus en plus difficile à réveiller. Si on réveille quelqu'un lors du sommeil à ondes lentes, il se sentira fatigué. Le dormeur peut rêver lors du sommeil lent, les rêves étant relativement logiques et peu chargés émotionnellement. Les chercheurs ont trouvé la marque de l'intensité du sommeil dans les ondes du sommeil lent, qui sont plus amples et plus lentes suite à une privation de sommeil. On peut découper le sommeil à ondes lentes en deux phases : le sommeil léger et le sommeil profond.

Le **sommeil léger** dure

environ une demi-heure

chez un sujet d'âge moyen, mais peut être plus long chez les personnes âgées. Dans ce stade, le tonus musculaire commence à diminuer progressivement dans ce stade, de même que les mouvements oculaires se font plus lents et de moindre intensité. La respiration et le rythme cardiaques deviennent plus réguliers et ralentissent un tout petit peu. Le dormeur peut encore être réveillé facilement dans ce stade du sommeil. Du bruit, ou de la lumière peuvent réveiller un dormeur dans ce stade. De plus, le dormeur ne se sentira pas trop fatigué après le réveil, même si il aura une performance légèrement amoindrie. Quelques micro-réveils, inférieures à la dizaine de secondes, peuvent se produire spontanément dans ce stade. Le dormeur peut se souvenir de ces phases de réveil, qui sont parfois sources d'hallucinations hypnagogiques. Il donne un EEG avec des ondes Thêta, des bouffées d'ondes de haute fréquence (12-14 Hertz) appelées **fuseaux du sommeil** qui proviennent de la boucle thalamico-corticale et des ondes de haute amplitude qui apparaissent en réaction à des bruits extérieurs (**complexes K**).

Lors du **sommeil profond**, les ondes Delta s'installent. Les muscles ne sont pas paralysés et le dormeur peut encore bouger. C'est d'ailleurs lors de cette phase que les somnambules sortent de leur lit ou que les terreurs nocturnes surviennent. De manière générale, une bonne partie de ce que les médecins appellent parasomnies survient dans ce stade du sommeil. Si on réveille quelqu'un en sommeil profond, celui-ci se sentira fatigué et aura des performances fortement dégradées. La durée de cette baisse de performance est d'environ une demi-heure, une heure maximum. Les rêves sont courants en sommeil profond, comparé au sommeil léger. Ces rêves sont souvent assez logiques, cohérents, bien organisés et assez peu chargés émotionnellement.

Ce sommeil profond aurait comme rôle principal de réparer le corps et de lui permettre de reposer. A l'appui de cette affirmation, on peut dire que l'hormone de croissance est surtout produite lors du sommeil profond : cette hormone de croissance sert non seulement de faire grandir les enfants, mais aide aussi les cellules et tissus à se réparer. La consommation énergétique du cerveau est aussi beaucoup diminuée lors du sommeil profond, comparé à l'éveil. De plus, une nuit reposante est associée à des ondes lentes de grande amplitude lors du sommeil profond. Ce stade du sommeil aurait aussi un rôle à jouer dans l'apprentissage et la mémorisation. Plus précisément, il aurait une influence positive sur la consolidation des souvenirs et des connaissances acquises dans la journée. Dans le détail, les ondes lentes du sommeil profond permettraient le transfert des informations apprises de l'hippocampe vers le néocortex.

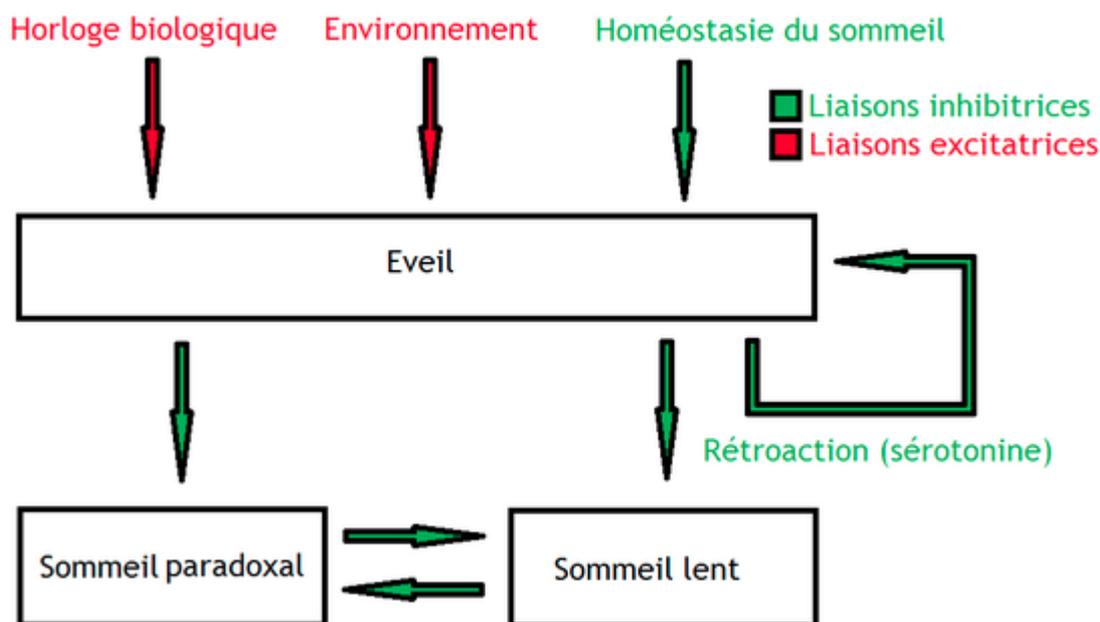
Sommeil paradoxal

Immédiatement après les 80 minutes de sommeil à onde lentes, le **sommeil paradoxal** s'installe. Si on l'appelle sommeil paradoxal, c'est parce que l'EEG est très proche de l'éveil, avec quelques différences. L'hippocampe est dominé par des ondes thêta, ce qui n'est pas le cas lors de la veille. De plus, les régions motrices du cerveau sont inactives, le dormeur étant complètement paralysé. Seuls les yeux du dormeur peuvent encore bouger, ils effectuent beaucoup de mouvements rapides sous l'effet d'ondes cérébrales produites par la moelle épinière : les ondes ponto-geniculo-occipitales. Le rythme cardiaque et la respiration augmentent, de même que la pression artérielle. Les rêves sont courants lors du sommeil paradoxal, nettement plus que dans les autres phases du sommeil. De plus, les rêves du sommeil paradoxal ont tendance à être assez illogiques, incohérents, riches en émotions. Leur contenu est souvent incompréhensible, vague, bizarre. Enfin, le pénis entre en érection, ce qui est très utile pour savoir si un

cas d'impuissance a une origine physique ou psychique.

L'anatomie du sommeil et de l'éveil

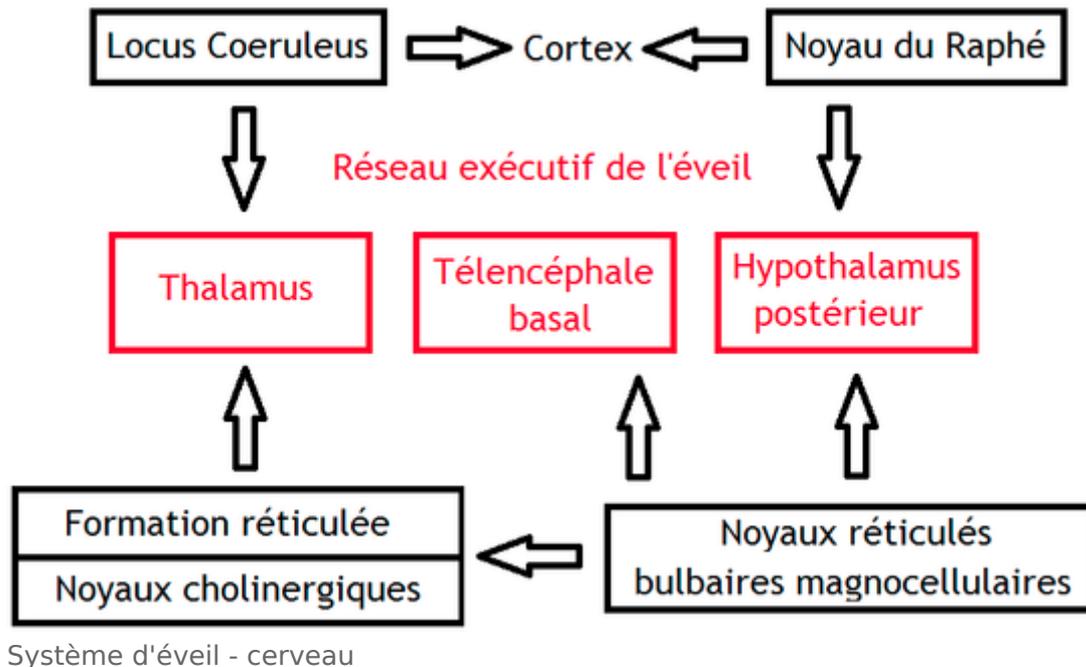
On l'a vu, la chimie du sommeil donne quelques indications sur les processus à l'œuvre dans le cerveau lors de l'endormissement ou de l'éveil. Mais les molécules précitées n'ont pas un effet global sur le cerveau : leur effet semble localisé à un petit ensemble de structures cérébrales bien précises, qui seraient autant de zones cérébrales dédiées à l'endormissement ou aux différents stades du sommeil. Certaines zones du cerveau ne sont actives qu'à l'état d'éveil, d'autres ne l'étant que lors du sommeil paradoxal ou du sommeil lent. L'identification de ces zones a permis de déterminer l'existence de trois systèmes : un qui maintient le sujet à l'état d'éveil, un autre actif lors du sommeil lent et un autre actif uniquement lors du sommeil paradoxal. Ces systèmes sont tous composés d'un ensemble d'aires cérébrales distinctes, qui ont chacun leur rôle à jouer. Ces systèmes interagissent entre eux, notamment pour s'inhiber mutuellement. Par exemple, le système d'éveil inhibe les systèmes du sommeil lent et paradoxal. Ces deux systèmes s'inhibent eux-même mutuellement.



Centres de l'éveil et du sommeil

L'éveil

On a vu que l'éveil se traduit par une activité électrique soutenue dans le cortex, riche en ondes cérébrales rapides et désynchronisée. Cette activité s'atténue et devient de plus en plus rythmique et lente lors du sommeil. Le centre de l'éveil a pour but de maintenir cette activité dans le cortex. Le centre de l'éveil a longtemps été pensé comme une structure unique. Mais on sait aujourd'hui que celui-ci regroupe des structures cérébrales distantes, qui ne sont pas déterminantes à elles seules. La lésion de ces structures peut entraîner de sérieuses pertes de vigilance, qui peuvent aller jusqu'au coma profond. Ces trois aires suivantes sont souvent regroupées dans ce qu'on appelle le **réseau exécutif de l'éveil**.

M
N

Ré

Le réseau exécutif de l'éveil

Les premières aires cérébrales identifiées comme faisant partie du centre de l'éveil le furent en 1918, lors de l'épidémie de grippe espagnole. Durant cette période, le neurologue Constantin von Economo remarqua que certains de ses patients tombaient dans le coma suite à diverses séquelles neurologiques, tandis que d'autres étaient atteints de sévères insomnies, allant jusqu'à une agrypnie quasi-totale. Il se mit en tête d'étudier quelles étaient les aires cérébrales lésées pouvant expliquer ce résultat. Les patients léthargiques ou comateux avaient des lésions à l'**hypothalamus postérieur**. Celui-ci envoie des axones dans l'ensemble du cortex, innervant celui-ci de façon diffuse. Plus précisément, on peut distinguer une contribution distincte du noyau inféro-mammillaire et du noyau latéral. Les neurones du premier sont des neurones à orexine, tandis que les neurones du second relâchent de l'histamine dans les structures cérébrales voisines, ce qui est cohérent avec l'implication de ce neurotransmetteur dans l'état d'éveil. Il est apparu que son action est en partie une action contre-inhibitrice. En effet, l'hypothalamus antérieur se connecte à des neurones GABAergiques, à l'action inhibitrice. Les neurones de l'hypothalamus inhiberaient ces neurones GABAergiques dispersés dans le cortex : cette inhibition de l'inhibition GABAergique se traduit naturellement par une activation du cortex.

On peut aussi citer les noyaux du **télencéphale basal**, qui émettent de l'acétylcholine et du glutamate, le principal d'entre eux étant le noyau basal de Meynert. Leur action est directement excitatrice sur le cortex.

Il est rapidement apparu que le **thalamus** a aussi un rôle à jouer dans l'état de vigilance et dans le cycle veille-sommeil. En effet, le thalamus régule l'activité cérébrale dans les boucles thalamico-corticales. Lors de la veille, ces boucles sont le lieu d'une activité cérébrale désynchronisée. Mais lors du sommeil, une activité rythmique prend place. Pour détailler le rôle du thalamus lors du sommeil, il nous faut parler plus

en détail des boucles thalamico-corticales. Les neurones du cortex font synapse sur le thalamus en formant deux boucles : une boucle ventrobasale qui s'occupe du traitement des informations sensorielles et une boucle centrolatérale dédiée à la conscience et à la pensée. Ces deux boucles relient le cortex à deux portions différentes du thalamus, respectivement le thalamus ventrolatéral (à la base et sur le côté) et le thalamus centrolatéral (au centre et sur l'intérieur). Lors de l'éveil, les sensations rentrent librement dans la boucle ventrobasale. Mais lors du sommeil, le thalamus ventrobasal ne laisse pas passer les informations sensorielles : les deux boucles thalamico-corticales sont en circuit fermé. Il est rapidement apparu que ce comportement est dirigé par des neurones réticulaires, eux-mêmes commandés par des formations du tronc cérébral.

Fichier:Tc circuit.png
Illustration des deux
boucles
thalamocorticales.

La formation réticulée : le système activateur ascendant

Mais le réseau exécutif de l'éveil n'est pas le seul à avoir une influence sur l'état de veille. Les observations et les autopsies sur des patients comateux montrent que tous ont des lésions de la formation réticulée, suggérant que celle-ci est une des aires de commande du thalamus. On peut voir le réseau exécutif de l'éveil postérieur comme un relai de la formation réticulée. Durant longtemps, les savants crurent que cette structure correspondait au centre de l'éveil, d'où le nom qui lui a été donné de **système réticulé activateur ascendant**. Ce système est innervé par la plupart des afférences sensorielles, mais aussi par les structures corticales. On voyait autrefois ce système comme une sorte de centre qui recevait les sensations et les intégrait avant d'activer le cerveau en conséquence. Plus le cerveau était soumis à des stimulations sensorielles fortes (douleur, vision lumineuse, autre), plus l'activation cérébrale et l'éveil étaient forts. L'éveil était alors vu comme la conséquence d'une stimulation sensorielle suffisamment forte, tandis que le sommeil se manifestait quand les stimulations sensorielles devenaient insuffisantes. On sait aujourd'hui que cette vision est au moins partielle, trop simplifiée pour être exacte.

Le système réticulaire ascendant comprend un grand nombre de noyaux appartenant à la formation réticulée, les plus connus étant le locus coeruleus et les noyaux du raphé. A ceux-ci, il faut ajouter des noyaux cholinergique, qui activent les neurones thalamiques. On peut aussi citer les noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires, qui émettent de l'acétylcholine et du glutamate, deux neurotransmetteurs excitateurs. Ces derniers innervent aussi bien le thalamus que l'hypothalamus postérieur. Et enfin, citons les noyaux du noyau parabrachial, qui innervent directement le télencéphale basal. Le système réticulaire ascendant active l'ensemble du néocortex par l'intermédiaire de deux voies : une voie réticulo-thalamico-corticale qui passe par le thalamus, et une voie reticulo-hypothalamico-corticale qui fait relai dans l'hypothalamus.

Le sommeil lent

Lors de l'endormissement, les boucles thalamico-corticales se mettent à osciller de manière rythmiques et deviennent insensible aux stimulations extérieures. Cela se produit quand le système de veille se désactive, cesse d'inhiber les neurones pacemaker du thalamus. De plus, l'activité électrique globale du cortex doit diminuer, ce qui implique une inhibition du locus coeruleus, du noyau du raphé, et des autres composants du système de veille.

Le système responsable de cette inhibition est localisé dans l'hypothalamus antérieur, et plus précisément dans l'**aire pré-optique**. La preuve principale étant que toute lésion de cette aire entraîne une insomnie presque totale. Cette aire est sensible à l'adénosine et on peut la voir comme une sorte de capteur qui mesurerait le niveau d'homéostasie du sommeil, afin de déclencher le sommeil quand celle-ci atteint un niveau trop élevé. Cette aire pré-optique contient des neurones inhibiteurs GABAergiques, qui innervent l'ensemble du système d'éveil. Ainsi, quand l'homéostasie du sommeil serait trop forte, ces neurones émettraient suffisamment de GABA pour éteindre le système de veille. Cependant, l'aire pré-optique est inhibée par le réseau de l'éveil, ces deux systèmes s'inhibant mutuellement. L'aire pré-optique est notamment sensible à la sérotonine, l'adrénaline et l'acétylcholine, qui l'inhibent. Seuls les neurones à hypocretine/orexine de l'hypothalamus n'influencent pas l'aire pré-optique. Cela suggère que ceux-ci stabiliseraient l'état d'éveil. D'ailleurs, la narcolepsie est en grande partie causée par une destruction de ces neurones à orexine.

Cependant, l'aire pré-optique n'est pas le seul mécanisme d'entrée en sommeil lent. Une destruction totale de l'aire pré-optique entraîne certes une diminution du temps passé en sommeil lent, ainsi que des difficultés d'endormissement, mais elle ne supprime pas le sommeil lent. D'autres systèmes du sommeil lent doivent donc exister. À l'heure actuelle, les chercheurs suspectent l'implication des neurones GABAergiques de la zone parafaciale du tronc cérébral. L'activation de ces neurones semble induire un état proche, si ce n'est identique, du sommeil lent. Ils agiraient par inhibition de la transmission glutamatergique du noyau parabrachial.

Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est commandé par un ensemble de noyaux spécialisés qui interagissent entre eux. Certains de ces noyaux, ainsi que les aires cérébrales du cortex, sont aussi actifs lors de l'éveil. C'est notamment le cas des noyaux cholinergiques, qui s'activent lors du sommeil paradoxal. La chimie du sommeil paradoxal est donc un intermédiaire entre le sommeil lent et l'éveil. La production d'acétylcholine est proche de celle de l'éveil, tandis que la production de monoamines et d'orexine est nulle.

Mais d'autres noyaux sont spécifiquement actifs lors du sommeil paradoxal. Leurs neurones sont appelés des **neurones SP-on**. Ceux-ci sont responsables de ce qui se passe lors du sommeil paradoxal. Ces noyaux SP-on contiennent les neurones glutamatergiques du noyau sublatérodorsal, la partie ventrolatérale de la substance grise périaqueducule, le noyau reticularis pontis oralis (un noyau sensible à l'acétylcholine) et enfin le noyau paraventriculaire latéral. L'inhibition motrice du sommeil paradoxal est causée par l'activation du noyau sublatérodorsal. Ainsi, des lésions de ce noyau suppriment l'atonie musculaire lors du sommeil paradoxal. Ceux-ci émettent des afférences glutamatergiques vers des noyaux GABAergiques/glycinergiques du myélocéphale qui innervent la moelle épinière. Les ondes géniculopontiques sont générés dans le tegmentum du mésencéphale.

Certaines structures du cerveau, n'appartenant pas à ce système, sont totalement désactivées lors du sommeil paradoxal. C'est notamment le cas du locus coeruleus et du noyau du raphé. Les neurones de ces aires sont donc appelés des **neurones SP-off**, pour bien signaler qu'il s'éteignent lors du sommeil paradoxal. De manière générale, le cerveau ne sécrète presque pas de monoamine lors du sommeil paradoxal. L'activation des systèmes aminergiques pendant le sommeil paradoxal interrompt d'ailleurs celui-ci. C'est ainsi que les anti-dépresseurs, qui favorisent la production de monoamines, peuvent

diminuer ou complètement abolir le sommeil paradoxal. Les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine vont ainsi diminuer la durée de sommeil paradoxal, tandis que les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase vont parfois totalement l'abolir.

Les troubles du sommeil

Le sommeil peut facilement être troublé, que ce soit par des maladies, de l'anxiété, des médicaments, ou bien d'autres raisons. Le chapitre précédent a notamment abordé les troubles du sommeil liés aux troubles du rythme circadien. Mais ce sont loin d'être les seuls, comme tout insomniaque le sait déjà ! Mais leur classification est clairement assez difficile, plusieurs classifications existant à l'heure actuelle. De nos jours, les trois classifications qui font référence sont celles du DSM (le manuel de diagnostic des troubles mentaux), l'ICD (International Classification of Disease de l'OMS) et celle de l'ICSD (International Classification of Sleep Disorder). Mais ces trois classifications sont assez similaires, ce qui fait que les maladies du sommeil sont assez bien identifiées. Dans les grandes lignes, les troubles du sommeil se classent en quelques grands syndromes : les troubles du rythme circadien, l'insomnie, les hypersomnies, les parasomnies, les mouvements anormaux liés au sommeil et les apnées du sommeil. Il arrive aussi certaines maladies modifient la durée du sommeil, certaines pouvant faire disparaître totalement le sommeil : on parle alors d'agrypnie.

L'insomnie

L'**insomnie** est juste une réduction de la quantité de sommeil, là où les hypersomnies correspondent à l'inverse, à savoir un excès de sommeil. Le syndrome le plus courant est clairement l'insomnie, qui frappe bien plus de monde que l'hypersomnie. La plupart des insomnies sont temporaires, liées à de l'anxiété ou une origine psychologique bénigne quelconque. Ces insomnies passent le plus souvent en quelques semaines ou quelques jours au mieux. Plus rares sont les insomnies organiques, dont la cause est totalement autre que psychologique. Elles peuvent provenir de la consommation d'existants ou de médicaments aux effet stimulants, mais aussi de troubles neurologiques ou psychiatriques un peu plus sérieux. Par exemple, les patients dépressifs ont souvent des insomnies (ou des hypersomnies, selon le cas) : ils ont notamment tendance à se réveiller plus tôt le matin et à se lever plus fréquemment la nuit. On observe aussi des insomnies assez sévères chez les bipolaires en phase maniaque : leurs besoins en sommeil diminuent aux alentours de 2 ou 3 heures de sommeil.

Les hypersomnies

Les **hypersomnies** sont plus rares, quoiqu'elles soient le second trouble du sommeil en terme de fréquence. La plupart ont des origines assez classiques : une réaction face un manque de sommeil, le résultat de problèmes psychologiques, l'arrivée de l'hiver, etc. Rarement, l'hypersomnie est liée à des maladies psychiatriques. Par exemple, la dépression peut entraîner des hypersomnies assez importante chez certains patients. L'abus d'hypnotiques est aussi une raison assez évidente. Mais certaines maladies peuvent entraîner des hypersomnies assez sévères, assez idiosyncratiques. Ces maladies sont connues sous le nom de narcolepsie et de syndrome de Klein-Levin.

La **narcolepsie** est une maladie caractérisée par des endormissements soudains, en pleine journée. Ces endormissement soudains sont caractéristiques de la narcolepsie, mais elle peut être couplée à des

symptômes assez accessoires, comme une fatigue diurne et des insomnies. Les hallucinations lors de l'endormissement ou du réveil sont aussi assez fréquentes, bien que parfois absentes chez certaines narcoleptiques. Beaucoup de narcoleptiques sont aussi atteints de catalepsie, un syndrome caractérisé par une décontraction totale des muscles sans perte de conscience. Un patient cataleptique peut ainsi s'effondrer ou chuter soudainement, suite à une décontraction de tous ses muscles, bien que la catalepsie puisse se limiter à quelques muscles bien précis. Cela arrive suite à une émotion, ou spontanément. Chose étonnante, les endormissements soudains ne font pas passer le malade en sommeil lent, mais le font passer directement en sommeil paradoxal. La cause la plus probable de la narcolepsie serait un dysfonctionnement impliquant l'orexine, soit que les neurones à orexine dysfonctionnent, soit qu'une déficience en orexine se fasse jour dans le cerveau.

Certaines hypersomnies sont dites récurrentes, à savoir qu'elles surviennent "régulièrement". Le syndrome de ce type le plus connu est le **syndrome de Klein-Levin**, bien qu'il soit particulièrement rare. Ce syndrome se manifeste par poussées d'hypersomnies, avec rémission complète entre les poussées. Lors des poussées, le patient dors beaucoup plus que la normale, mais ce n'est pas le seul symptôme décelable, des symptômes cognitifs ou psychiatriques sont aussi fréquents. Niveau psychiatrique, le sujet est irritable, fatigué, apathique, parfois dépressif. Plus grave, des manifestations psychiatriques plus importantes peuvent se produire : hallucinations, délire, hypersexualité, confusion mentale, délirium, variations d'humeur, etc. Des troubles cognitifs sont très fréquents : difficultés de concentration, troubles de la mémoire, et autres.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal

Les troubles du sommeil précédent dégradaient la durée du sommeil, mais quelques troubles ne rentrent pas dans ce cadre. Les **troubles du comportement en sommeil paradoxal**, que nous abrégierons en TCSP, sont de ceux-là. Il s'agit de rêves agités ou cauchemardesques où le sujet se met à bouger, parfois au point d'avoir un comportement violent ou impulsif. Ce trouble ressemble quelque peu au somnambulisme, si ce n'est pour une différence de taille : si le somnambulisme est un trouble du sommeil lent, les phases de pseudo-réveil du TCSP ont lieu assez souvent 90 minutes après l'endormissement, lors du sommeil paradoxal. Ce trouble a une origine assez intéressante : il se traduit par une abolition de la paralysie lors du sommeil paradoxal. Des muscles qui devraient perdre tout leur tonus et ne pas se contracter lors du sommeil paradoxal vont en fait fonctionner comme lors de l'éveil. Le TCSP peut avoir plusieurs causes, comme l'usage d'antidépresseurs. Ceux-ci ont tendance à réduire le sommeil paradoxal et à dégrader celui-ci. Il n'est donc pas étonnant que ces médicaments déclenchent de tels troubles du sommeil paradoxal. Mais la plupart du temps, ce trouble n'a pas de cause bien définie. Le TCSP est plus fréquent chez les sujets âgés, notamment chez ceux atteints de maladies neurodégénératives. Chose importante, plus de 30% des patients âgés atteints de TCSP déclarent des maladies neurodégénératives dans les années ou décennies qui suivent l'apparition du TCSP. Plus précisément, ils déclarent des synucléopathies, tel la maladie de Parkinson, la paralysie supra-nucléaire progressive, ou la démence à corps de Lewy. Le TCSP est inhabituel dans les tauopathies et amyloses.

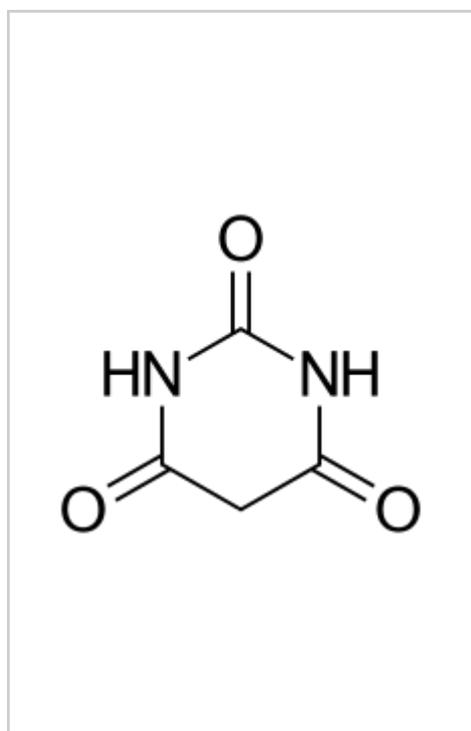
Les médicaments du sommeil et de l'éveil

On l'a vu plus haut, les troubles du sommeil sont assez nombreux et fréquents. Il n'est donc pas étonnant que les scientifiques aient trouvé divers médicaments qui jouent sur le sommeil ou l'éveil. Des

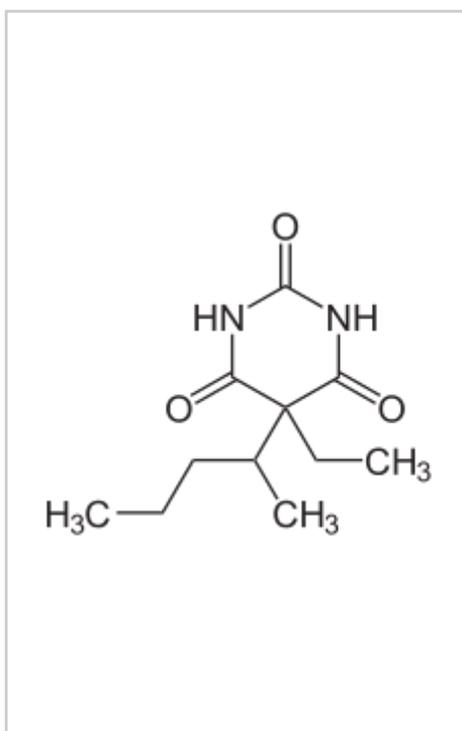
psychostimulants aux somnifères, ces médicaments sont assez nombreux. Ces médicaments sont même parmi les plus consommés dans les pays développés, du moins pour ce qui est des somnifères.

Les hypnotiques/sédatifs

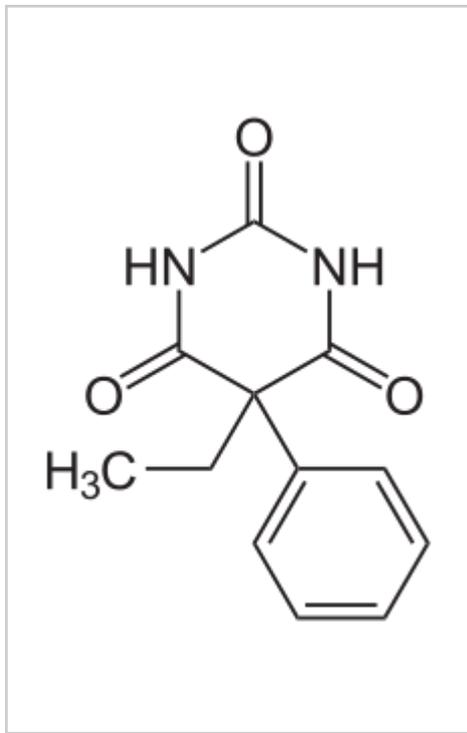
Comme vous le savez peut-être, il existe des médicaments qui permettent de faciliter l'endormissement ou le maintenir : les **somnifères**, aussi appelés sédatifs. Ceux-ci sont naturellement utilisés en cas d'insomnie. La majorité des somnifères sont des **agonistes des récepteurs GABA**, un neurotransmetteur inhibiteur. Les premiers somnifères utilisés ont été les **barbituriques**, des dépresseurs du système nerveux central. Ceux-ci ont d'abord été utilisés comme anesthésiants, avant d'être utilisés à plus faibles doses comme sédatifs et anti-convulsivants. Ces médicaments sont dérivés à partir de l'acide barbiturique, dont la structure chimique est illustré ci-après. Leur action provient d'une action agoniste sur les récepteurs GABA-A, ainsi que sur les récepteurs AMPA et kainate du glutamate. Ces médicaments ont des effets secondaires très importants, pouvant même être mortels. Le plus important de ces effets secondaires est clairement une dépendance assez importante, qui se manifeste après quelques jours ou semaines d'utilisation. Avec l'invention de somnifères moins dangereux, ceux-ci sont tombés en désuétude pour le traitement des troubles du sommeil.



Acide barbiturique.

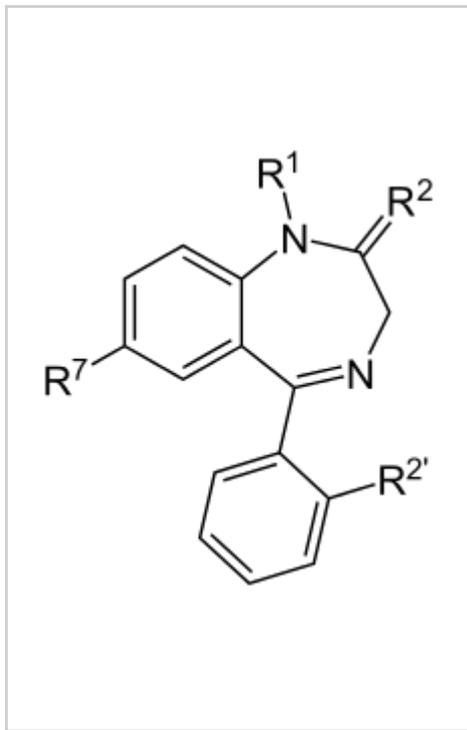


Pentobarbital.

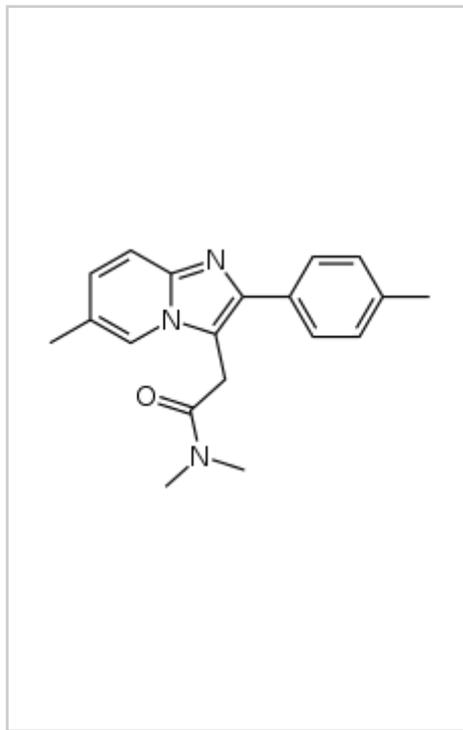


Phénobarbital.

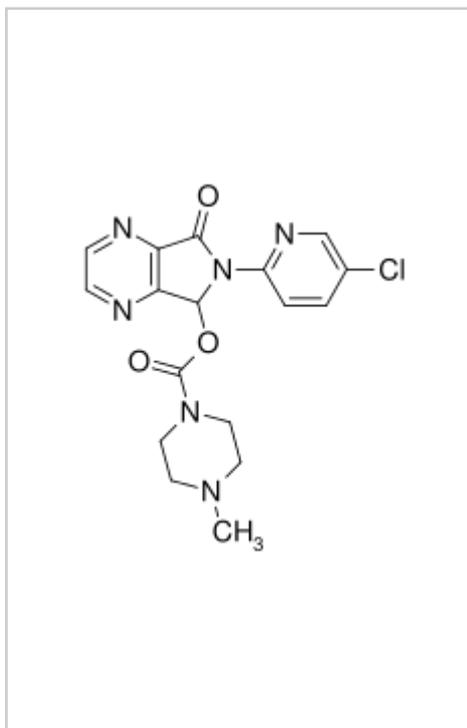
De nos jours, les barbituriques ont été remplacés par les **benzodiazépines**. Cependant, de nouveaux somnifères n'appartiennent pas à cette classe bien qu'ils soient eux-aussi des GABAergiques. Ceux-ci sont appelés des non-benzodiazépines : le zolpidem, le zolpiclone et le zaleplon sont les trois seuls médicaments à faire partie de cette classe. Ces médicaments se distinguent généralement par leur demi-vie (leur durée d'élimination ou de dégradation). Les non-benzodiazépines à demi-vie courte sont éliminées rapidement, ce qui fait qu'ils utilisés pour les patients qui ont des difficultés d'endormissement. Ceux à durée de vie longue sont utilisés pour les patients qui se réveillent trop tôt ou ont des difficultés à rester endormis. Ces médicaments sont utilisés pour quelques jours, rarement plus de deux semaines. Il faut dire que ces médicaments entraînent une dépendance après deux à quatre semaines de consommation. Le fait que ces médicaments entraînent moins d'effets secondaires que les barbituriques font qu'ils sont utilisés en leur lieu et place à l'heure actuelle.



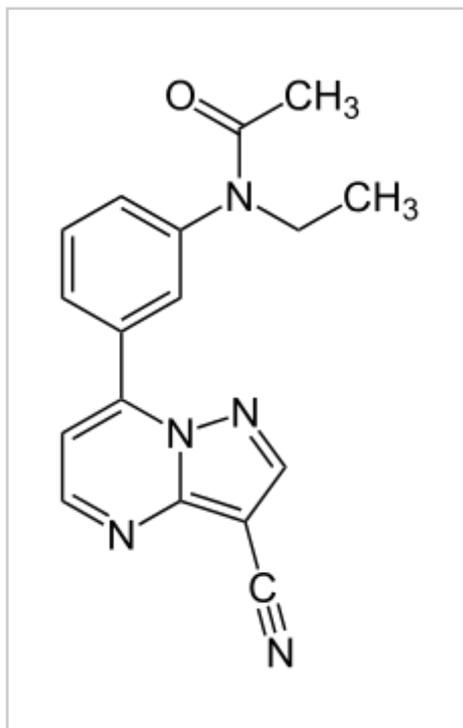
Benzodiazépine.



Zolpidem.



Zopiclone.



Zaleplon.

Fait intéressant, les agonistes du GABA ne sont pas les seuls médicaments qui entraînent la sédation : les antipsychotiques, anticonvulsivants et quelques autres médicaments le peuvent aussi. Les **anti-histaminiques**, qui réduisent la quantité d'histamine, entraînent aussi une somnolence. Beaucoup de ces médicaments sont des anti-allergiques ou des médicaments contre les nausées ou le mal de mer, ce qui

devrait vous rappeler quelque chose... Ces médicaments sont cependant assez peu efficaces et ont des effets secondaires assez importants. Leur demi-vie longue fait qu'ils entraînent une somnolence diurne bien supérieure à celle des médicaments à demi-vie courte. Cependant, ils ont l'avantage de ne pas entraîner de dépendance.

Plus rarement, certains médecins peuvent utiliser des antipsychotiques ou des antidépresseurs pour leurs propriétés sédatives, bien que ce soit rare (mais souvent justifié). Ce genre d'utilisation est très intéressante pour les patients atteints de comorbidités psychiatriques. Par exemple, donner un antidépresseur sédatif à un dépressif peut empêcher l'utilisation de somnifères en plus d'un traitement antidépresseur "habituel". Dans tous les cas, les antidépresseurs entraînent une réduction du sommeil paradoxal assez marquée. Cette réduction du sommeil paradoxal serait en partie une des raisons de l'effet antidépresseur de ces médicaments. Elle peut aussi expliquer certains effets secondaires de ces médicaments, comme des rêves bizarres ou des cauchemars assez importants. Moins fréquente et un peu plus controversée, l'utilisation de précurseurs de la sérotonine pourrait servir de sédatif relativement sûr, sous certaines conditions. Certes, la sérotonine joue sur la production de mélatonine, l'hormone du sommeil qui régule le rythme circadien. Mais la sérotonine, produite durant l'éveil, a les caractéristiques similaires à l'adénosine. Ajoutons à cela que les troubles liés à un manque de sérotonine, comme la dépression ou l'anxiété, se traduisent souvent par des troubles du sommeil avec difficultés d'endormissement ou réveils précoces. La supplémentation en 5-HT/5-HTP est d'ailleurs utilisée pour lutter contre les insomnies, ces substances étant présentes dans de nombreuses préparations sédatives en automédication ou en phytothérapie.

Les stimulants

D'autres produits ont l'effet inverse des somnifères : ils augmentent la vigilance et favorisent l'éveil. Pensez par exemple à la caféine, qui améliore l'éveil et l'humeur. Chose intéressante, la caféine lutte contre l'homéostasie du sommeil. En effet, celle-ci traduit le fait que quelque chose s'accumule dans le cerveau lors de l'éveil, ce quelque chose étant supposé être des substances somnifères. Le candidat idéal pour cette substance est l'adénosine, mais d'autres substances chimiques sont aussi des prétendants à ce titre, comme la prostaglandine D2. Or, la caféine a un effet indirect sur les récepteurs à adénosine, en jouant le rôle d'antagoniste. La caféine ressemble comme deux gouttes d'eau à l'adénosine, et se fixe sur les mêmes récepteurs membranaires : elle empêche l'adénosine d'arriver à bon port et d'avoir son effet somnifère. C'est pour cela que le café est un excitant : il supprime l'action de l'adénosine sur le cerveau.

Il faut aussi noter que certains neurotransmetteurs ont un effet sur l'état d'éveil : le glutamate, l'acétylcholine et la noradrénaline ont un effet stimulant, qui augmente l'état d'éveil et peut causer des insomnies. De là est venue l'idée d'utiliser des dopaminergiques ou des glutaminergiques comme stimulant. Ils sont notamment utilisés pour traiter l'hypersomnie, notamment la narcolepsie. Les premières utilisations de stimulants impliquaient des **amphétamines**, des drogues dures qui ont un effet dopaminergique et noradrénergique assez fort. Ces substances bloquent la recapture de la dopamine et de la noradrénaline pour une courte période (quelques heures, quelques jours). L'utilisation des amphétamine par le milieu médical a cependant été très courte et n'a concerné qu'une faible quantité de patients. De nos jours, les médecins préfèrent utiliser des substances légales qui sont appelés des stimulants. Le plus connu d'entre eux est certainement le **modafinil**, aussi connu sous le nom d'aderall. Ce médicament, comme la majorité des stimulants, entraîne une dépendance assez importante. Il faut dire que tous les stimulants ont

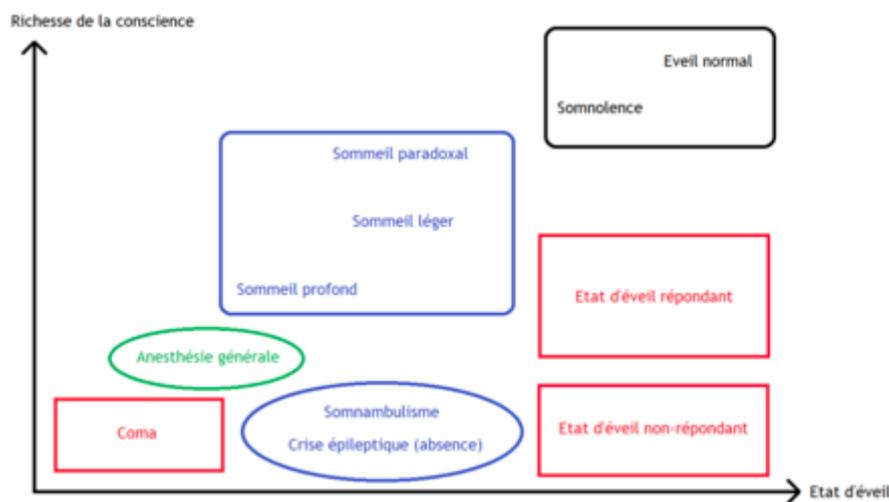
une action dopaminergique source d'addiction.

L'état de conscience

Définir ce qu'est la conscience est très complexe, si ce n'est impossible dans l'état actuel de nos connaissances. On ne peut qu'observer un sujet conscient ou inconscient et voir les différences entre ces états. On sait qu'un Homme éveillé réagit à son environnement : il semble ressentir la douleur, voir les stimulus visuels ou auditifs, il peut parler, etc. Par contre, quelqu'un qui dort ou qui a perdu conscience ne le peut pas, sauf à se réveiller si le stimulus est trop fort. C'est sur ces critères que l'on peut décider si quelqu'un est éveillé et conscient, ou non. Mais cela ne permet pas vraiment de faire la différence entre quelqu'un qui s'est endormi et quelqu'un dans le coma ou qui a perdu connaissance. À part le sommeil, il n'existe pas de pertes de conscience qui soient "normales", non-pathologiques. Aussi, ne vous étonnez pas si ce chapitre sera surtout porté sur la médecine et non sur les neurosciences fondamentales. Nous parlerons rapidement des aires cérébrales impliquées dans la conscience, mais de manière extrêmement frustrée. Il faut dire que le sujet est encore à l'état de recherche, ce qui fait qu'il vaut mieux ne pas en parler dans un ce cours, qui se veut pérenne.

La veille et la conscience

Pour introduire ce chapitre, nous devons parler de la différence entre l'état d'éveil de l'état de conscience : les deux sont en effet des entités séparées qui peuvent dysfonctionner isolément, chacun de leur côté. La distinction se voit lors de certains "comas", mais aussi dans des situations plus courantes, comme le somnambulisme ou certaines crises d'épilepsie. Prenons l'exemple d'une crise d'absence : le patient est bien éveillé, dans le sens où il garde les yeux ouverts et sa tonicité musculaire, mais est bel et bien inconscient. Même chose pour un somnambule, qui est inconscient (il ne se souvient pas de sa crise) mais semble totalement éveillé, au point de se lever et de marcher dans son appartement ! Bref, qui dit état d'éveil ne dit cependant pas sujet conscient. La distinction se voit notamment dans les cas de coma prolongés : le patient peut ouvrir spontanément les yeux en journée et les fermer la nuit, ce qui traduit un état d'éveil, alors qu'il est totalement inconscient. Une analyse de l'EEG montre alors que l'activité électrique du cerveau, bien que fortement réduite, montre parfois une rythmicité semblable à celle d'un sujet sain. Il faut cependant signaler qu'il n'existe pas de sujets ayant un trouble de l'éveil sans trouble de la conscience. Dit autrement, l'éveil est une condition nécessaire, mais non-suffisante pour que se manifeste la conscience. Nous allons voir cela dans la section qui suit.



États de conscience.

L'état de veille

L'**état d'éveil** est caractérisé par l'existence d'un rythme veille-sommeil. Le critère principal pour observer l'état de veille est l'ouverture des yeux. Cette ouverture peut avoir lieu soit spontanément, face à une stimulation lumineuse, ou alors quand on soumet le sujet à une douleur quelconque. Typiquement, un patient éveillé ouvre les yeux spontanément en journée, son EEG montre des stades du sommeil et de l'éveil préservés et garde des rythmes circadiens normaux. De plus, cette ouverture suit bien la rythmicité jour-nuit, bien que de manière imparfaite parfois : les yeux s'ouvrent en pleine journée mais se ferment la nuit. Quand le patient a les yeux fermés en pleine journée et qu'il ne peut pas les ouvrir spontanément, c'est le signe que l'état d'éveil est altéré. Un éveil faiblement altéré se traduit par le fait que les yeux restent fermés tant que l'on ne stimule pas le patient, soit en lui parlant ou en lui faisant mal. Il est possible pour un patient de s'éveiller suite à un stimulus douloureux. L'absence d'état d'éveil se traduit par le fait que le patient n'ouvre pas les yeux spontanément ou lors d'une stimulation quelconque (y compris douloureuse). Nous n'en dirons pas plus sur l'état d'éveil, qui a été vu en détail sans le dire explicitement dans le chapitre précédent.

L'état de conscience

L'**état de conscience** correspond à la capacité à réagir à son environnement. Un patient conscient peut ainsi répondre à un ordre, que ce soit en parlant ou en bougeant. Il peut avoir une réponse appropriée ou au moins montrer qu'il a vaguement compris ce qu'on lui demande. L'absence de conscience se manifeste par divers signes. Si on ouvre ses yeux manuellement, les yeux ne suivent pas la lumière : le regard reste fixe ou bouge sans réagir à l'environnement. Le patient ne réagit pas du tout au monde extérieur : il ne parle pas, ne répond quand on lui parle, ne bouge pas volontairement. De plus, le patient est insensible à la douleur.

Autrefois, les médecins classaient les comas en trois à quatre niveaux de conscience : l'obnubilation, la stupeur, le coma et la mort cérébrale. Mais celle-ci était assez subjective, peu efficace et assez difficile à manier. De nos jours, il existe plusieurs échelles d'évaluation de la profondeur d'un coma, la plus connue étant l'**échelle de Glasgow**. L'évaluation de la conscience, et donc la présence d'un coma, se fait en

testant trois composantes : la réponse verbale, la réponse motrice et l'ouverture des yeux. Chaque observation donne un score, la somme totale des scores donnant la profondeur du coma. Cette échelle donne un résultat qui va de 3 (coma profond) à 15 (conscience normale). Ce score total quantifie la profondeur du coma, le tout étant classé en quatre stades. Une conscience normale correspond à un score de 15. Entre 14 et 10, le patient est dans un état de somnolence, aussi appelé coma léger. Un score plus faible, entre 9 et 7 traduit un coma lourd. Entre 6 et 3, on est face à un coma profond, voire à un état de mort cérébrale.

Échelle de Glasgow

Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1 - nulle	1 - nulle	1 - nulle
2 - En réaction à la douleur	2 - Incompréhensible	2 - Rigidité de décérébration
3 - En réaction à la demande du médecin et/ou d'une stimulation visuelle	3 - Inappropriée	3 - Rigidité de décortication
4 - Spontanée, avec le respect de l'alternance veille/sommeil.	4 - Confuse	4 - Retrait
	5 - Normale	5 - Orientée (localisatrice)
		6 - En réaction à un ordre.

Score total :

- 15 : conscience normale ;
- 14 à 10 : coma léger ;
- 9 à 7 : coma lourd ;
- 6 à 3 : coma profond ou mort.

Les états altérés de conscience

Les causes des pertes de connaissances sont multiples et certaines ne font pas intervenir le cerveau directement. Cependant, indépendamment des causes, on peut classer les pertes de conscience en deux grands types : les pertes de connaissances temporaires et les pertes permanentes. Les pertes de connaissance temporaire ne sont pas d'origine neurologique, sauf dans le cas des crises d'épilepsies. Une mauvaise alimentation en sang/nutriments du cerveau est de loin la cause la plus fréquente de pertes de conscience temporaires. Par exemple, une hypoglycémie ou une hypoxie peuvent entraîner des pertes de connaissance. N'oublions pas non plus les malaises cardiaques, qu'ils soient bénins comme les malaises vagues ou plus graves comme lors d'arrêts cardiaques. A ce propos, les pertes de connaissances d'origine cardiovasculaires (hors AVC) portent un nom que vous avez peut-être déjà entendu : ce sont des syncopes. Plus précisément, les syncopes sont causées par une baisse du débit sanguin cérébral. Pour résumer, on peut perdre connaissance en cas d'hypoglycémie, d'hypoxie ou de syncopes. Dans ces troubles, l'origine de la perte de connaissance est toujours la même : le cerveau étant moins bien alimenté en glucose/oxygène, il finit par réduire son activité temporairement, ce qui entraîne une perte de connaissance.

Il arrive aussi que le sujet perde conscience dans certaines crises épileptiques (partielles ou généralisées), ou à la suite d'un traumatisme cardiaque. La perte de conscience est alors causée par un autre mécanisme : un dysfonctionnement de l'activité électrique cérébrale. Chose importante, les crises qui font perdre connaissance sont surtout les crises généralisées, qui touchent l'ensemble du cortex cérébral. Il est supposé que ces crises prennent naissance dans le tronc cérébral, ou finissent par s'y généraliser. Cependant, les crises partielles peuvent parfois causer des pertes de connaissance : on parle alors de crises complexes.

Les syncopes et crises d'épilepsies sont, en théorie, brèves et cessent après un certain temps. Si la perte de conscience est prolongée, supérieure à quelques semaines ou mois, on entre dans le cadre des **états de conscience altérés**, une catégorie qui regroupe les comas, états végétatifs et états similaires. Les scientifiques distinguent plusieurs formes d'états de conscience altérée, allant du coma à la confusion, en passant par l'état d'éveil non-répondant, et quelques autres. Il en existe grosso-modo trois types, qui se distingue par la présence/absence de l'éveil et de la conscience. Ces états portent le nom de coma, d'état d'éveil non-répondant et de l'état de conscience minimale. L'**état de conscience minimale** se traduit par un éveil présent couplé à une conscience présente mais altérée. L'**état d'éveil non-répondant** se traduit par une disparition de la conscience avec un maintien de l'éveil. Le **coma** se traduit par une perte de la conscience et de l'éveil. Dans tout état de conscience altérée, les réflexes du tronc cérébral sont encore présents, ce qui fait que le sujet respire parfois parfaitement. De plus, l'activité électrique du cerveau est certes très affaiblie, mais encore présente de manière plus ou moins frustrée. Par contre, une abolition des réflexes du tronc cérébral et de l'EEG traduit généralement un état de **mort cérébrale**. Dans cet état, le cerveau cesse de fonctionner, plus aucune activité électrique n'étant observable.

Éveil/Conscience	Conscience absente	Conscience présente
Pas d'éveil	Coma	-
Présence de l'éveil	État d'éveil non-répondant	État de conscience minimale.

Le coma : l'inconscience sans éveil

Lors d'un **coma**, le patient a sa conscience abolie, de même que son état d'éveil. Lorsqu'un patient se présente en état comateux, les médecins doivent, parmi bien d'autres manipulations thérapeutiques, évaluer la profondeur du coma. La profondeur d'un coma quantifie l'altération de la conscience et les possibilités de récupération. Plus le coma est profond, plus la conscience est altérée et plus la récupération sera problématique. La profondeur du coma peut s'apprécier non seulement par l'échelle de Glasgow, mais aussi par les réflexes du tronc cérébral. Ces derniers sont assez logiques, vu que le coma est souvent causé par une altération de celui-ci. La présence ou l'absence de ces réflexes traduit la localisation de la lésion du tronc cérébral. Plus celle-ci est haute, limitée au haut du tronc cérébral, moins le coma est profond. Des lésions qui atteignent les zones basses du tronc cérébral (proches de la moelle épinière) sont souvent de mauvais pronostic et traduisent un coma profond. Les réflexes en question sont les réflexes fronto-orbitaires, oculo-vestibulaires, photomoteur et oculo-cardiaques. Ces réflexes ont aujourd'hui été intégrés dans l'échelle de Glasgow, donnant l'**échelle de Glasgow-Liège**.

Réflexe	Score
Fronto-orbitaire	5
Oculo-vestibulaire vertical	4
Photomoteur	3
Oculo-vestibulaire horizontal	2
Oculo-cardiaque	1
Rien	0

Rarement, le coma est causé par une altération générale du fonctionnement cérébral : toutes les structures corticales sont alors touchées. C'est le cas lors des comas métaboliques ou toxiques, causés par des intoxications. Ces comas toxiques/métaboliques sont de bons pronostics, le patient se réveillant dans la grande majorité des cas suite à un traitement adapté. Ce qui n'est pas vraiment le cas lors des comas causés par autre chose : seule une minorité des patients se réveille de ces comas, et une bonne partie (près de 50% selon certaines sources) en meurt. S'il y a une récupération, celle-ci se produit dans les mois qui suivent l'apparition du coma, une persévérance du coma étant généralement permanente. Il existe cependant des cas de personnes sorties du coma après quelques années, mais ces cas sont rarissimes. Les autres comas sont causés par des lésions permanentes localisées dans le tronc cérébral. C'est d'ailleurs pour cela que l'évaluation de la profondeur d'un coma se fait d'ailleurs en vérifiant certains réflexes du tronc cérébral : réflexe photo-moteur, vestibulo-moteur, et autres.

Les états d'éveil répondant et non-répondant

La plupart des comas ne durent pas vraiment longtemps, les cas de comas chroniques étant assez rares. Plus souvent, le coma se conclut par une mort cérébrale irréversible ou par des troubles de la conscience plus légers que le simple coma. Si on omet le décès ou le coma chronique, le patient passe dans des états de conscience altérés moins sévères. Ces états traduisent tous les deux une atteinte des structures corticales ou sous-corticales avec un tronc cérébral relativement épargné. Si le tronc cérébral est fortement atteint, le patient reste dans le coma ou meurt. En sortie du coma, le patient manifeste un état d'éveil non-répondant, qui peut se chroniciser ou s'atténuer en état de conscience minimale. Ce dernier peut lui aussi devenir chronique ou céder et permettre un retour de la conscience du patient. L'état d'éveil non-répondant et l'état de conscience minimale sont deux états assez difficiles à distinguer et qui sont facilement confondus. Il faut dire qu'une faible conscience et pas de conscience du tout sont tout de même assez proches. Difficile de distinguer des actions réflexes et des comportements volontaires chez ces patients, fortement atteints neurologiquement. Comment savoir si le fait que le patient se mette à grimacer est la preuve d'une conscience ou une simple activité réflexe . Et cela est d'autant plus compliqué qu'il n'y a pas d'indicateur biologique précis qui permette de distinguer ces deux états. Vu la difficulté à les distinguer, nous allons les voir dans la même section.

L'état d'éveil non-répondant se traduit par un état d'éveil sans conscience. L'ouverture des yeux est donc présente, que ce soit après une stimulation ou spontanément avec une rythmicité jour-nuit claire. Mais le patient n'a aucune manifestation pouvant laisser croire à une présence de conscience. Il ne parle pas et n'émet aucune verbalisation cohérente. Tout au mieux peut-il grogner ou émettre quelques bruits, mais sans que cela soit une réaction à l'environnement. Les yeux peuvent bouger et peuvent parfois suivre

un objet durant quelques secondes. Le patient peut avoir quelques mouvements spontanés et peut même pleurer ou rire spontanément. Mais ces comportements ne sont pas une réaction au monde extérieur et surviennent sans crier gare. On peut les voir comme une sorte d'activité "réflexe", sans cause. Ce fait est bien explicité par l'appellation d'éveil non-répondant : "non-répondant" signifiant que le patient ne répond pas au monde extérieur. Cet état était autrefois appelé état végétatif, mais cette dénomination est aujourd'hui tombée en désuétude. La raison tient dans la conception qui se cache derrière ce terme : état végétatif signifie que le cerveau ne gère plus que les fonctions dites végétatives, comme la respiration ou le rythme cardiaque. Mais il est apparu que le cerveau fonctionne encore dans un tel état et qu'il conserve certaines fonctions non-végétatives.

Les patients avec un **état de conscience minimal** manifestent les mêmes signes que les patients en état d'éveil non-répondant, sauf que ces comportements sont une réaction à des événements extérieurs. Comme les patients précédents, ils peuvent bouger les yeux et suivre un objet du regard. Ils peuvent aussi avoir quelques mouvements, pleurer, rire, grimacer, mais cela a lieu en réaction à un stimulus. Par exemple, le patient peut grimacer quand on lui fait mal, ou sourire quand on prononce le nom de ses enfants. Ces patients peuvent aussi répondre à des ordres ou commandes si elles sont suffisamment simples, claires et soutenues. Le patient peut ainsi bouger la tête si on lui demande et peut même prononcer quelques mots chez les patients les moins atteints. Pour résumer, l'état de conscience minimal peut être appelé état d'éveil répondant, pour le distinguer de l'état d'éveil non-répondant. Il se caractérise par au moins une des quatre possibilités suivantes :

- production de verbalisations intelligibles ;
- capacité à répondre à des commandes simples ;
- mouvements ou comportements avec un but (non-réflexes) ;
- réponses de type oui/non, qu'elles soient verbales ou posturales.

A l'heure où j'écris ces lignes, les chercheurs distinguent deux types d'ECM (état de conscience minimale), appelées ECM+ et ECM-. La différence entre les deux est le fait que le patient répond à des commandes simples dans un ECM+, mais pas dans un ECM-. Cette distinction est apparue lors d'études cliniques étudiant l'évolution des patients et leurs capacités de récupération. Généralement, les patients ECM+ sont plus proches d'une récupération et d'une rémission que les patients ECM-. Un patient ECM- qui passe en état ECM+ est supposé avoir vu son état s'améliorer. D'ailleurs, on peut remarquer que répondre à une commande est une activité cognitivement plus demandeuse que la production de verbalisations ou la possibilité de faire des mouvements.

Le delirium : une altération légère de la conscience

Les états de coma et d'éveil (non-)répondant sont des perturbations assez importantes de la conscience et/ou de l'état d'éveil. Celles-ci durent généralement longtemps, sauf quelques cas assez rares de comas qui ne durent heureusement pas trop. Mais il existe un autre syndrome qui se manifeste par une altération soudaine et temporaire de la conscience, d'une durée de quelques jours ou semaines, rarement plus. Ce syndrome est bien connu par les psychiatres et les neurologues, ainsi que des médecins des unités de soin intensif : nous parlons du **delirium**. Il se caractérise par une soudaine altération de la conscience, qui est fluctuante ou réduite, accompagnée de troubles cognitifs ou de l'éveil.

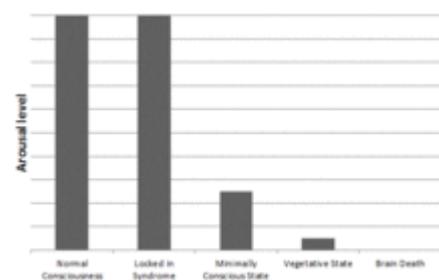
Le symptôme principal est une altération de l'attention du sujet et de sa capacité à réagir à l'environnement

(la conscience proprement dite). L'altération de l'état de veille est possible, se traduisant alors par une dégradation du rythme veille-sommeil, une somnolence extrême, une difficulté à rester éveillé, etc. L'altération de l'attention et de la conscience est souvent complémentée par des troubles cognitifs divers : troubles de la mémoire, du langage, de la perception, de la représentation spatiale, désorientation, etc. Par exemple, la parole est souvent altérée chez les patients en delirium : le discours est souvent incohérent, désorganisé, déstructuré. Enfin, le patient peut être aussi bien apathique et inhibé qu'agité. Certains patients manifestent une certaine léthargie lors d'un delirium, avec un fort ralentissement psychomoteur, une difficulté à réagir à divers stimulus, une forte somnolence, un mutisme allant de léger à extrême, et quelques autres symptômes. Dans d'autres cas, le patient peut être au contraire très agité, combatif, énervé, désinhibé, impulsif. Certains patients sont cependant les deux à la fois, successivement. Enfin, un delirium peut s'accompagner d'hallucinations, de délires ou de nombreuses manifestations neuropsychiatriques diverses.

Diagnostiquer un delirium est loin d'être chose facile, à cause de sa ressemblance avec les états dément ou psychotique. La confusion avec la psychose était fréquente autrefois, d'où le surnom de "psychose des unités de soin intensifs" autrefois donné au delirium. Le fait est que la désorganisation du discours peut faire sembler à un épisode psychotique, de même que l'agitation associée. Les hallucinations et délires sont aussi fréquents lors d'un delirium, et il s'agit de symptômes caractéristiques d'une psychose. D'un autre côté, la léthargie peut se confondre avec un épisode catatonique, rendant le diagnostic difficile. Enfin, un delirium ressemble souvent à une démence, au point que les médecins ont souvent du mal à distinguer un delirium d'une démence dans certains cas particuliers. La différence avec la démence est que le delirium se déclenche soudainement alors que l'installation de la démence est beaucoup plus progressif. Mais la différence est souvent difficile à faire chez les patients déments : une présentation de delirium chez ces patients peut être expliquée aussi bien par l'installation d'un delirium que par la démence préexistante... Et même chez les patients non-déments, la reconnaissance d'un delirium est loin d'être aisée, sauf pour des professionnels. L'apparition d'un delirium peut avoir de multiples causes, allant d'une intoxication médicamenteuse à des origines neurologiques.

L'activité électrique cérébrale des différents états de conscience

Tout état de conscience altérée retenti sur l'activité électrique du cerveau, ainsi que sur son activité métabolique. Cependant, il n'y a que dans la mort cérébrale que le cerveau cesse toute activité. Si on observe le cerveau à l'EEG ou via l'imagerie, on s'aperçoit qu'il y a des altérations significatives de l'activité cérébrale, mais celle-ci est tout de même présente. L'EEG est atténué, avec des ondes moins amples et moins nombreuses, avec une baisse de la fréquence des rythmes cérébraux. Les rythmes cérébraux rapides, les ondes Gamma, disparaissent dans tous les états de conscience altérée.



Activité métabolique cérébrale de patients sains ou atteints de troubles de la conscience.

Les comas et états d'éveil (non-)répondant

Plus la profondeur de l'atteinte de la conscience est forte, plus l'EEG est faible. Par exemple, l'EEG d'un coma est plus faible que celui d'un état de conscience minimale. Même chose pour le métabolisme cérébral, qui est réduite dans un état de conscience altérée. Mais il n'est pas encore possible d'utiliser l'EEG ou l'imagerie pour distinguer les différents états de conscience. On ne peut pas faire la différence entre un patient en état de conscience minimale et un autre en état d'éveil non-répondant sur la base de l'EEG, par exemple. La raison est relativement simple : il existe une forte variabilité individuelle de l'activité électrique et métabolique de repos chez les patients. L'EEG et l'imagerie servent aux médecins d'indice pour diagnostiquer l'état du patient, avec d'autres indices comportementaux ou diverses échelles cliniques.

Cependant, les études ont montré que l'activité cérébrale des patients en état de conscience minimale ont une activité cérébrale semblable à celle de patients éveillés, bien qu'un peu inférieure. L'activité des patients en état d'éveil non-répondant est assez proche de celle observée dans le sommeil ou lors d'une anesthésie. On observe notamment que le thalamus et les aires corticales fronto-pariétales sont endormies et particulièrement peu actives. Tel n'est pas le cas chez les patients en état de conscience minimale, où on observe une activation des aires fronto-pariétales et du thalamus, avec présence de communication entre ces aires. Ces résultats renforcent l'idée que les boucles thalamo-corticales sont importantes pour le maintien de la conscience et l'état de veille.

Divers traitements tendent à augmenter l'activité électrique des patients en état de conscience altérée. Tel est le cas de la stimulation du nerf vague et de la stimulation thalamique. Mais on peut aussi citer l'usage de certains médicaments. Par exemple, l'usage de dopaminergiques donne souvent quelques résultats et anti-dépresseurs tricycliques et sérotoninergiques ont le même effet. Un des médicaments les plus étudiés dans cette optique est l'amantadine, mais il est le loin d'être le seul. Fait étrange, des agonistes du GABA augmentent eux aussi l'activité cérébrale des "comateux", ce qui est assez paradoxal. Un des exemple le plus parlant est celui du zolpidem, un non-benzodiazepine utilisé comme somnifère ou relaxant musculaire. Lorsqu'il est donné à des patients comateux, il augmente leur activité cérébrale. Certains patients se sont même réveillés suite à la prise de zolpidem, au point de sortir temporairement du coma, suffisamment pour parler à leur entourage, décrire des objets, etc. Mais l'effet est souvent temporaire, les patients retombant dans un état de conscience altéré quelques heures après la prise. De plus, cela n'arrive que chez les patients les moins atteints, comme chez les patients en état de conscience minimale (et encore mieux : les ECM+).

L'anesthésie générale

L'étude du cerveau lors de l'anesthésie générale donne des résultats assez proches de ceux obtenus lors des comas. On observe là aussi une dégradation des boucles thalamico-corticales et de l'activité fronto-pariétale. Mais les recherches montrent aussi un autre résultat : la perte de conscience dépend fortement de la baisse généralisée des rythmes cérébraux. La profondeur de l'inconscience est ainsi fortement corrélée à des rythmes à ondes lentes. Les ondes alpha ou gama ne sont observées que lorsque le patient est conscient. Ce qui est exactement ce qui est observé lors du sommeil (profond surtout).

Les émotions

Les émotions sont une composante importante de notre psyché et de notre vécu, souvent considérée comme notre part animale, reléguée au rang d'instinct. Dans les faits, on ne peut nier que les émotions sont un héritage de l'évolution transmis depuis nos premiers descendants animaux. Il va de soi que le cerveau est l'organe qui prend en charge notre capacité à ressentir des émotions, bien que cela n'ait pas été une évidence au cours de l'histoire. Pensez donc aux savants grecs, qui pensaient que le cœur était le siège de nos émotions ! Croyance qui est restée dans notre langage, dans des expressions comme : "vous n'avez pas de cœur". Ceci dit, cette croyance n'était pas totalement idiote : notre cœur s'accélère quand nous avons peur ou subissons des émotions fortes. Toute émotion a outre sa portée subjective, un impact sur notre corps : le cœur accélère sous l'effet de la peur, la respiration se fait plus rapide, les pupilles se dilatent, etc. On doit donc distinguer plusieurs entités qui ont trait aux émotions :

- une composante motrice, liée à l'**expression des émotions** ;
- une composante subjective, liée au **ressenti subjectif de l'émotion** ;
- une composante cognitive, liée à l'**apprentissage émotionnel**.

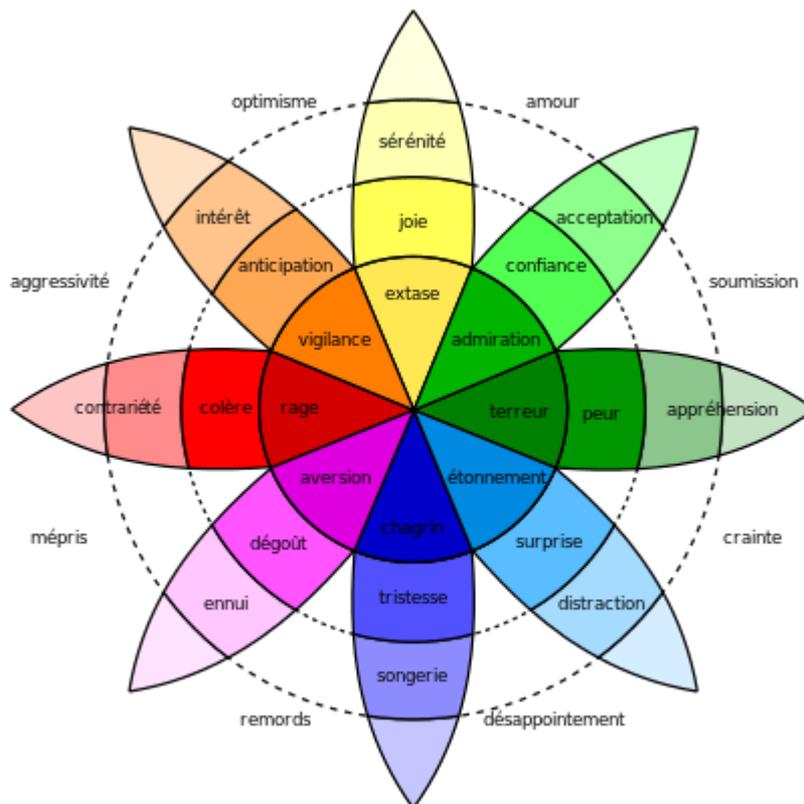
La composante motrice est évidemment médiée par le système nerveux végétatif, le ressenti subjectif étant pris en charge par d'autres aires cérébrales. Dans ce qui va suivre, nous allons surtout étudier les aires cérébrales chargées de l'expression motrice des émotions, de l'apprentissage émotionnel, du traitement cognitif émotionnel et du ressenti subjectif des émotions.

Classification des émotions

Il est souvent dit que l'humain peut ressentir un nombre limité d'**émotions primaires**. Ces émotions primaires s'expriment sur le visage d'une manière quasiment identique dans toutes les cultures, ce qui impliquerait une origine innée à cette expression. D'où le fait que ces émotions soient appelées primaires. Les autres émotions, appelées émotions secondaires seraient un mélange des émotions primaires. Le nombre d'émotions primaire change selon les théories, les valeurs les plus courantes étant de 6 à 8 émotions primaires. Il est parfois mentionné l'existence de 6 émotions primaires : peur, tristesse, joie, colère, surprise et dégoût.

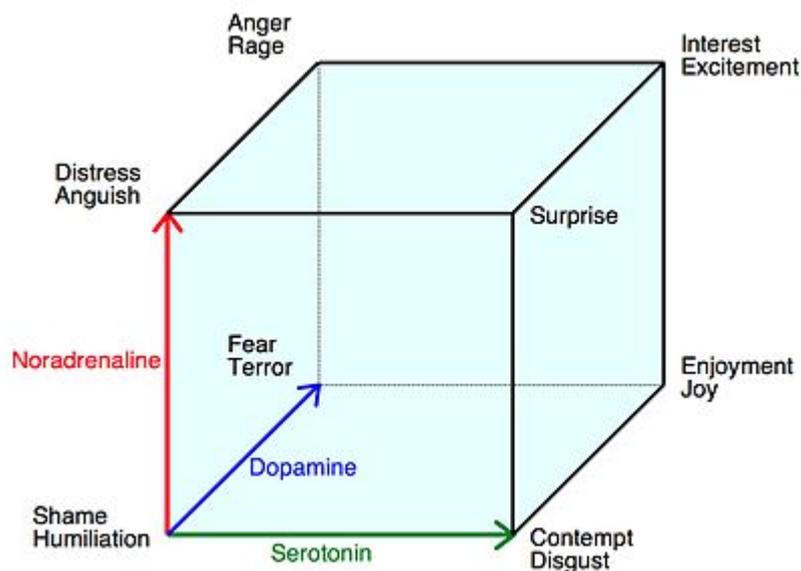
Théorie de Plutchik

La théorie de Plutchik, autrefois assez influente, mentionne l'existence de 8 émotions primaires.



Théorie de Lövhheim

En 2011, Lövhheim a avancé une classification des émotions liée aux différents systèmes de neurotransmission. Selon cette théorie, chaque émotion provient de l'activité de trois systèmes monoaminergiques : le système dopaminergique (qui sera abordé dans quelques chapitres), le système sérotoninergique (avec le noyau du Raphé) et noradrénergique (locus coeruleus). L'activité de chaque système peut être faible ou forte. Il y aurait ainsi 8 émotions principales, que l'on peut représenter sous la forme d'un cube.



Lövheim cube of emotion

L'expression des émotions : le système nerveux végétatif

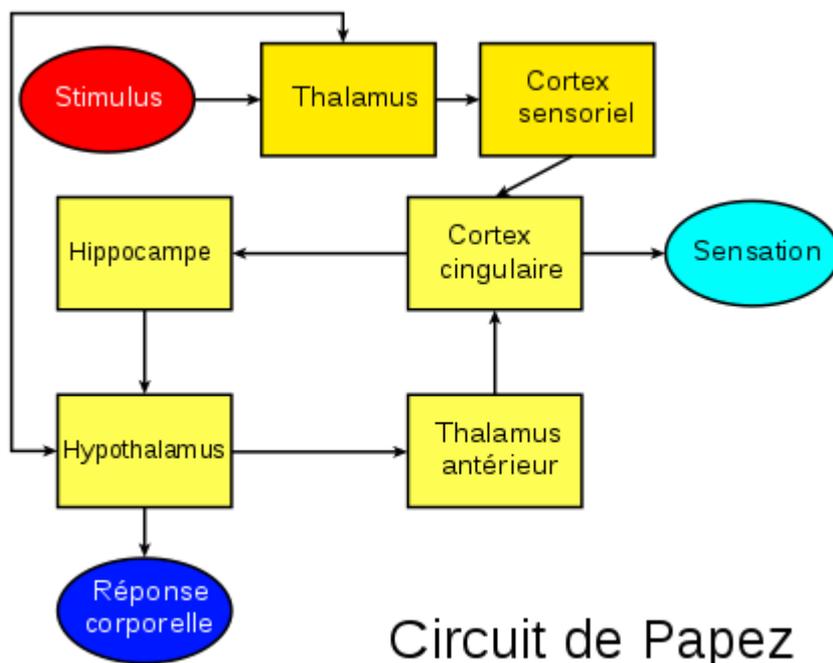
Chez l'humain, l'expression des émotions se fait essentiellement sur le visage. Le système moteur chargé de l'expression des émotions est lié au système végétatif autonome. La preuve la plus évidente provient de l'étude de personnes qui ont des lésions des voies descendantes du cortex moteur. Certains d'entre eux sont incapables de bouger les muscles du visage volontairement, alors qu'ils gardent la possibilité de bouger ces muscles involontairement. Chez ces patients, l'expression involontaire des émotions est conservée, alors qu'ils ne peuvent simuler l'émotion. Par contre, on observe l'inverse chez les patients atteints de parésie faciale émotionnelle. Ils peuvent simuler les émotions, mais en aucun cas les exprimer involontairement.

Des expériences sur le chat ont permis de localiser les centres cérébraux qui se chargent de l'expression involontaire des émotions. L'expérience princeps est celle de Bard datée de 1928. Ces chats avaient subi les deux hémisphères cérébraux, à savoir le cortex, les ganglions de la base et la substance blanche. Ces chats, suite à l'opération, exprimaient en permanence un comportement de colère : queue hérissée, grognements, dos incurvée, griffes sorties, queue en mouvement rapide, etc. On voyait même une augmentation du rythme cardiaque et de la respiration, ainsi qu'une dilatation des pupilles ! Cependant, cette colère n'avait aucun but, aucune raison, raison pour laquelle Bard lui donna le nom de rage factice. Bard lui-même démontra que cette réaction s'observait tant que l'hypothalamus était épargné. Il en déduit que le comportement émotionnel, l'expression des émotions, dépend de l'intégrité de l'**hypothalamus**. Les confirmations suivirent avec les études de Hess, qui montra que la stimulation de certaines portions de l'hypothalamus induisent des réactions émotionnelles complètes, certaines zones donnant un comportement de rage, d'autres une réaction de peur, etc.

Les traitements émotionnels : le système limbique

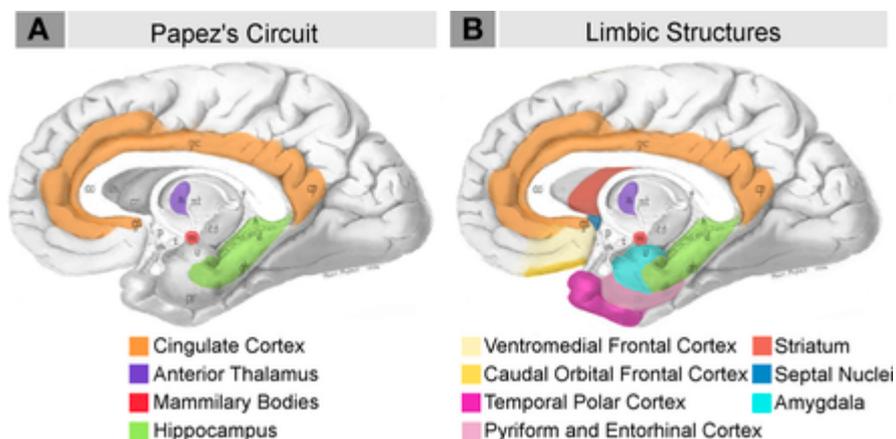
Outre l'expression motrice des émotions, il faut aussi mettre l'accent sur les traitements cognitifs et

émotionnels impliqués dans cette réaction, les systèmes de contrôle de l'émotion. Ces aires cérébrales sont assez nombreuses, mais impliquent diverses aires localisées dans le cortex frontal, insulaire et le lobe limbique. Cet ensemble d'aires était autrefois appelé le **système limbique**, et était supposé être exclusif au traitement émotionnel. La première théorie sur l'anatomie cérébrale des émotions est le fruit des travaux de Papez. Celui-ci identifia un sous-ensemble du système limbique, composé de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du cortex cingulaire, des corps mamillaires et du thalamus, connu aujourd'hui sous le nom de **circuit de Papez**. Une partie de ce circuit est en charge de la perception des stimulus pouvant déclencher une réaction émotionnelle : la vision d'une arme, par exemple, ou la vision de votre belle-mère. D'autres sont en charge de la sensation subjective de l'émotion, alors que l'hypothalamus est en charge de l'expression motrice des émotions.



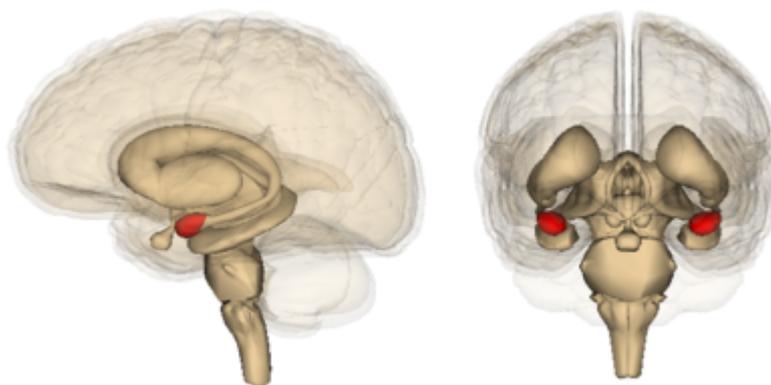
Circuit de Papez

De nos jours, on sait que certaines aires impliquées dans le traitement émotionnel sont aussi impliquées dans la mémoire, le langage, le comportement ou autre. De plus, d'autres aires se sont greffées au circuit de Papez original, donnant un système limbique plus large. En plus des aires du circuit de Papez, on trouve ainsi le cortex préfrontal ventromédian, le cortex orbitofrontal caudal, le pôle du cortex temporal, les cortex piriformes et enthorhinaux (aussi impliqués dans la mémoire), le striatum, l'amygdale et les noyaux septaux.



Neural systems proposed to process emotion

L'amygdale

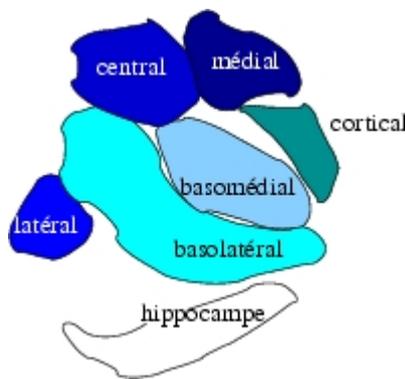


Amygdale.

De toutes les aires cérébrales, l'**amygdale** est de loin la plus importante dans le comportement émotionnel.

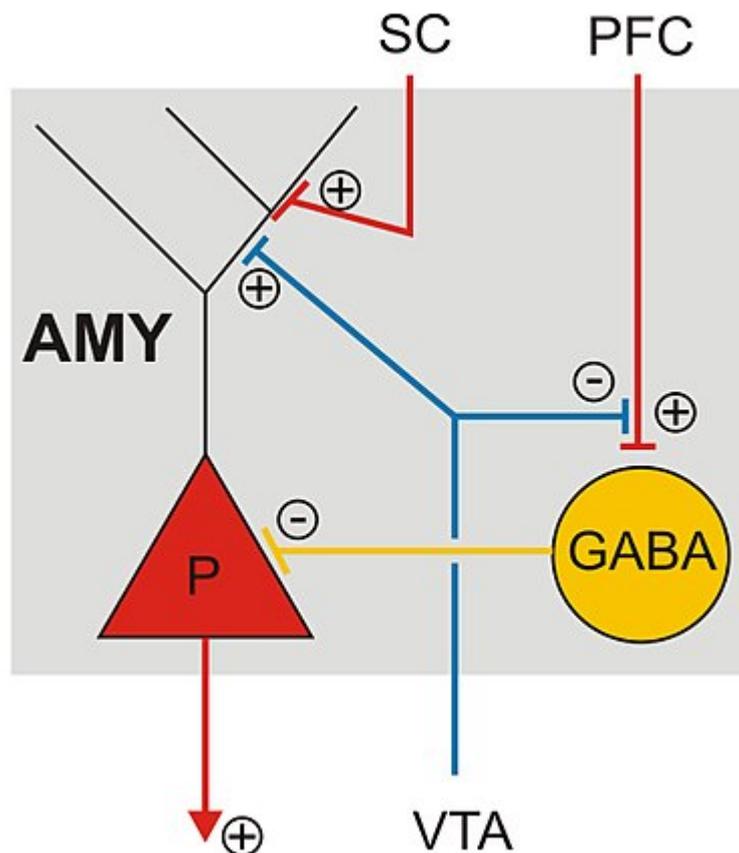
L'anatomie de l'amygdale

Il existe une amygdale par hémisphère. L'anatomie de chaque amygdale est complexe, l'amygdale étant composée d'un ensemble de noyaux relativement distincts : noyau basomédial, noyau basolatéral, noyau médial, noyau central, noyau cortical, noyau latéral. Cette profusion de noyaux fait que l'amygdale est parfois appelée complexe amygdalien, terme qui montre que l'amygdale n'est pas une entité anatomique unique, bien que son unité fonctionnelle soit certaine.



Noyaux de l'amygdale.

L'amygdale reçoit des afférences axoniques de très nombreuses aires cérébrales, si nombreuses qu'il est inutile de toutes les lister ici. Les afférences proviennent aussi bien du cortex que des structures sous-corticales comme le tronc cérébral, le thalamus ou l'hypothalamus. Pour ce qui est des structures corticales principales, on peut signaler que le cortex préfrontal se connecte directement sur l'amygdale, ainsi que les cortex sensoriels. Les trois afférences principales proviennent du cortex sensoriel, du cortex préfrontal, et du tronc cérébral (plus précisément du locus coeruleus, des noyaux du Raphé et de l'aire tegmentale ventrale). Ces afférences ne se connectent cependant pas sur les mêmes neurones : certains font synapse sur des neurones glutaminergiques, d'autres sur des neurones GABAergiques. Les afférences du cortex sensoriel se connectent directement sur les neurones glutaminergiques. Les neurones préfrontaux vont eux innervent les neurones GABAergiques, qui innervent eux-mêmes les neurones glutaminergiques. Les afférences du tronc cérébrales sont assez diverses, celles de l'aire tegmentale ventrale se démarquant par leur fonction : elles inhibent la transmission préfrontale et renforcent la transmission du cortex sensoriel. On peut les voir comme une sorte de voie de régulation, qui agit selon l'humeur ou l'état d'éveil. En dehors de ces afférences principales, il faut signaler que le bulbe olfactif se connecte directement sur l'amygdale. Cette connexion sera démarquée des autres par son rôle dans l'identification des odeurs dégoûtantes et/ou signes de danger (odeur de putréfaction, de toxines, ou autre).

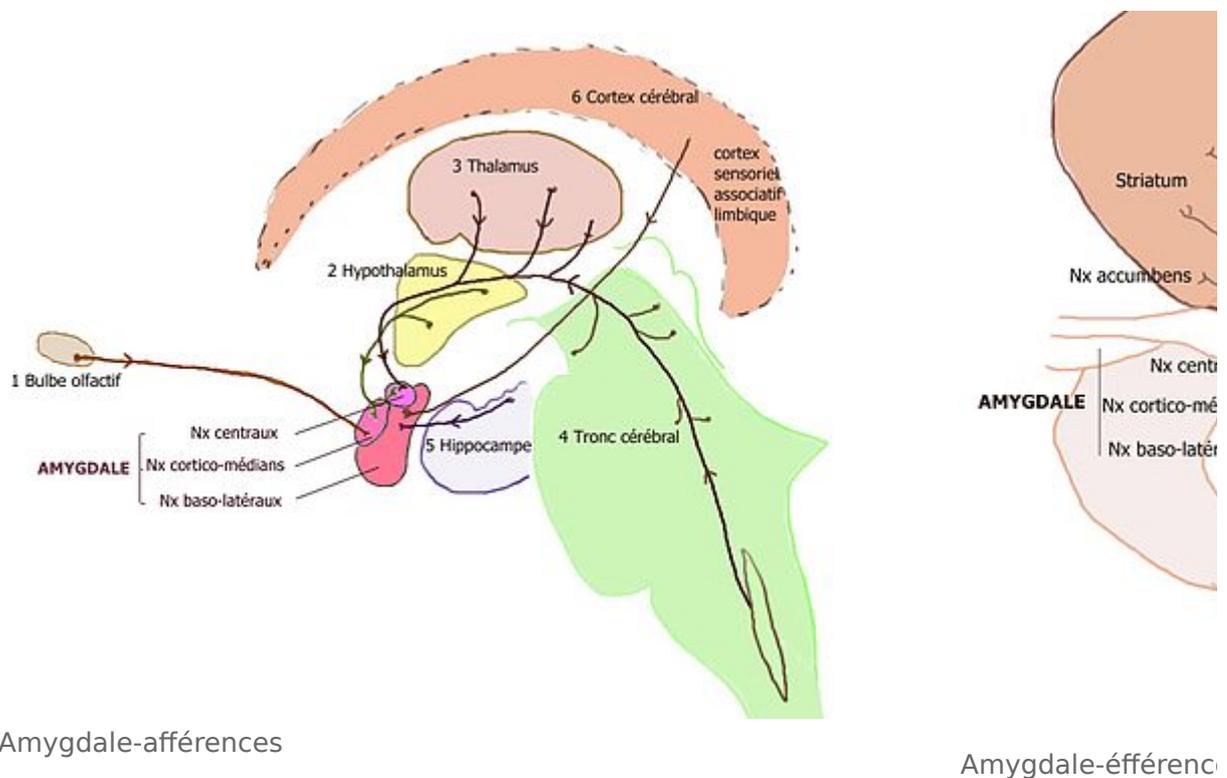


Afférences principales de l'amygdale. Légende : SC = cortex sensoriel, PFC = cortex préfrontal et VTA = aire tegmentale ventrale (vaut en réalité pour toutes les afférences du tronc cérébral).

Ses afférences sont plus nombreuses en direction de mêmes aires, auxquelles il faut ajouter le cortex entorhinal :

- hypothalamus ;
- thalamus dorsal ;
- tronc cérébral et notamment la substance noire, le raphe et la formation réticulée ;
- striatum ventral (noyau accumbens) et dorsal (noyau caudé, putamen) ;
- cortex cérébral et notamment cortex entorhinal.

Pour simplifier, nous allons subdiviser l'amygdale en trois portions : centrale, médiane et basolatérale. L'aire médiane de l'amygdale est reliée aux aires olfactives et sert de voie d'entrée sensorielle. Par contre, l'aire centrale est connectée avec l'hypothalamus et le tronc cérébral. Enfin, reste l'aire basolatérale qui est reliée au cortex cérébral. On peut voir le noyau basolatéral comme une porte d'entrée des informations sensorielles, tandis que le noyau central est la voie de sortie qui commande les aires végétatives motrices de l'expression des émotions.



Amygdale-afférences

Amygdale-éfférenc

Fonction de l'amygdale

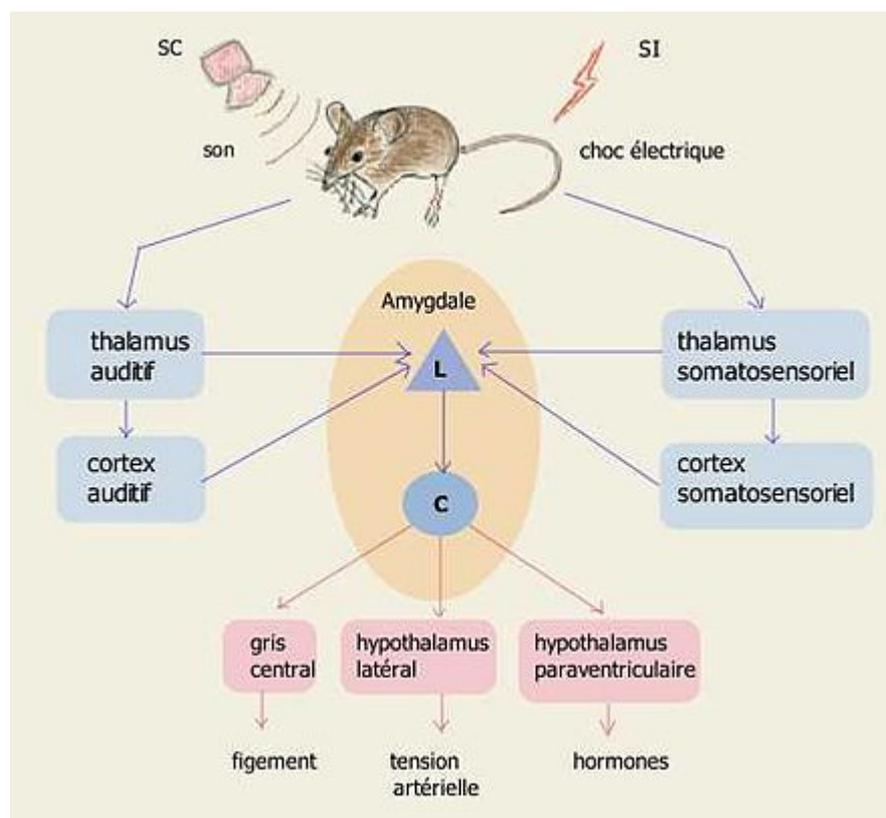
On est certain que l'amygdale est fortement impliquée dans le comportement émotionnel, comme démontré par les études sur les lésions de l'amygdale. Par exemple, on observe que des singes à l'amygdale lésée cessent d'être agressifs et deviennent subitement dociles. La plus frappante est certainement l'étude de Downer, qui retira l'amygdale droite ou gauche de singes rhésus, de sorte que chaque singe aie une seule amygdale fonctionnelle. Si on présente un stimulus aversif du côté controlatéral à la lésion, de manière à ce qu'il soit perçu par l'hémisphère à l'amygdale lésée, le singe ne réagit pas. Par contre, si on présente le stimulus aversif de l'autre côté, le singe réagit avec colère.

Pour le prouver chez l'humain, on peut mentionner une expérience faite par le neurologue Damasio. Celui-ci a pris des patients amnésiques, qui avaient des lésions à l'hippocampe, qui étaient incapables de former des souvenirs ou de mémoriser des faits. Ils étaient notamment incapables de mémoriser les visages, et oublient les personnes qu'ils rencontrent : ils peuvent avoir vu des centaines de fois une personne et avoir longuement parlé avec eux, tout se passe comme s'ils rencontraient un inconnu. L'expérience était très simple. Le patient était ainsi traité durant quelques semaines par deux infirmiers : le premier avait reçu pour consigne d'être légèrement méchant avec le patient, tandis que l'autre devait avoir un comportement agréable. A la fin de la semaine, on montrait une photographie des deux infirmiers au cobaye. Celui-ci avait bien sûr oublié les infirmiers et prétendait le les avoir jamais vus quand on leur présentait la photographie. Mais quand on leur demandait lequel des deux infirmiers semblait le plus sympathique, 90 % des cobayes prenaient l'infirmier gentil : on est bien loin des 50 % qu'auraient donné un oubli.

De nos jours, on pense que l'amygdale prend en charge les phénomènes de conditionnement émotionnel : cette aire qui mémorise le lien entre une émotion à une situation. Cet apprentissage émotionnel permet de

reconnaitre des situations dangereuses ou plaisantes que l'on a déjà rencontré. Faisons rapidement un rappel sur ce qu'est le conditionnement. Un comportement, ici une réaction émotionnelle (de peur, souvent), est déclenché par un stimulus, à savoir toute modification de l'environnement que l'organisme peut percevoir d'une manière ou d'une autre. Un flash lumineux, un choc électrique soudain, un jet d'eau dans les paupières, un petit marteau de médecin qui tombe sur votre genou : ce sont tous des stimuli. Le conditionnement classique se base sur des réflexes ou des comportements pré-existants, qui sont déclenchés automatiquement par la perception d'un stimulus. Ces stimuli, qui déclenchent ces réflexes ou ces comportements, sont ce qu'on appelle des stimuli inconditionnels. À côté, certains stimuli ne déclenchent pas de réflexes de manière naturellement, sans apprentissage : ce sont des stimulus neutres. Le conditionnement de Pavlov apparaît lorsqu'un stimulus neutre est présenté à peu près en même temps qu'un stimulus inconditionnel. A force de répéter cette présentation, le stimulus neutre finira par déclencher le comportement tout seul, sans la présence du stimulus inconditionnel : c'est le conditionnement de premier ordre. Le stimulus neutre devient un stimulus conditionné. Le conditionnement peut aussi impliquer un stimulus neutre, que l'on associe progressivement à un autre stimulus conditionné : c'est un conditionnement de second ordre.

Pour donner un exemple, on peut parler des exemples de conditionnement de peur chez le rat. Ces expériences associent un son précis avec un choc électrique. Le son sert de stimulus initialement neutre, tandis que le choc électrique est un stimulus inconditionnel. Après plusieurs essais, où le son et le choc électrique sont perçus presque en même temps, on voit que la simple présentation du son déclenche une réaction de peur chez le rat. Le rat a été conditionné : le stimulus sonore est devenu un stimulus conditionné. Il se trouve que l'ablation de l'amygdale supprime cet apprentissage émotionnel.



Conditionnement classique aversif

Les stimulus sensoriels sont envoyés à l'amygdale par deux voies : une voie directe, qui ne fait pas

intervenir la conscience, et une voie indirecte consciente, qui fait relai par le cortex cérébral. La voie directe correspond à un ensemble d'axones provenant du thalamus, qui font synapse sur l'amygdale. La voie indirecte est similaire, si ce n'est que les axones font synapse dans le cortex cérébral, cortex qui fait synapse sur l'amygdale. La voie directe permet une réaction rapide, limite proche du réflexe, à un stimulus potentiellement aversif. La voie indirecte permet une reconnaissance plus poussée du stimulus, ce qui permet de savoir si le stimulus est ou non réellement aversif.

Le plaisir et la motivation

Notre vie est gouvernée par des émotions, positives ou négatives suivant les circonstances. Si la peur ou la tristesse sont malheureusement une part de notre vie, le fait que nous puissions ressentir du plaisir ou des affects positifs est primordiale pour un bon fonctionnement mental. Quand cela n'est plus possible, c'est en raison de maladies mentales relativement graves : dépression ou schizophrénie. L'évolution a conservé divers circuits qui guident notre motivation ou notre plaisir. Ces circuits se contentaient au départ de réagir à la faim et la soif et de guider la quête d'un partenaire sexuel : ces stimulus primaires sont en effet essentiels pour la survie. Mais sur les espèces plus évoluées, ces circuits ont évolué et nous permettent de ressentir du plaisir suite à des stimulus plus complexes, des stimulus secondaires : argent, reconnaissance, etc.

La capacité à ressentir du plaisir, est une "fonction" relativement complexe, loin de se limiter à une seule facette. Les psychiatres font notamment la différence entre la capacité à ressentir du plaisir sur l'instant, suite à un événement plaisant ou amusant, et la capacité à anticiper une récompense future. La première, le fait de ressentir du plaisir, sera appelée **hédonie** dans ce qui suit. Elle est à contraster avec la seconde possibilité : celle d'anticiper une récompense future et d'agir pour la trouver. C'est cette possibilité qui nous permet de faire des efforts dans l'espoir de recevoir une récompense future. Elle sera donc appelée la **motivation**, bien que les termes de **désir** pourraient aussi être utilisés (avec cependant une connotation quelque peu différentes, moins large). Enfin, il faut aussi ajouter une troisième composante : les mécanismes d'apprentissage. Ceux-ci permettent d'associer un comportement avec une récompense possible : ils permettent d'apprendre quels sont les stimulus ou les comportements qui peuvent mener à une récompense. Ces mécanismes font intervenir des processus de conditionnement, qu'il s'agisse de conditionnement classique (Pavloviens) ou opérants (Skinnerriens). Pour résumer, on distingue trois facettes pour la gestion des récompenses :

- une facette volitionnelle, correspondant à la **motivation** ;
- une facette affective, liée à la sensation de plaisir ressentie, l'**hédonie** ;
- et une facette cognitive, liée à l'**apprentissage opérant/classique**, à la capacité à anticiper et mémoriser les relations entre stimulus/comportements et récompense.

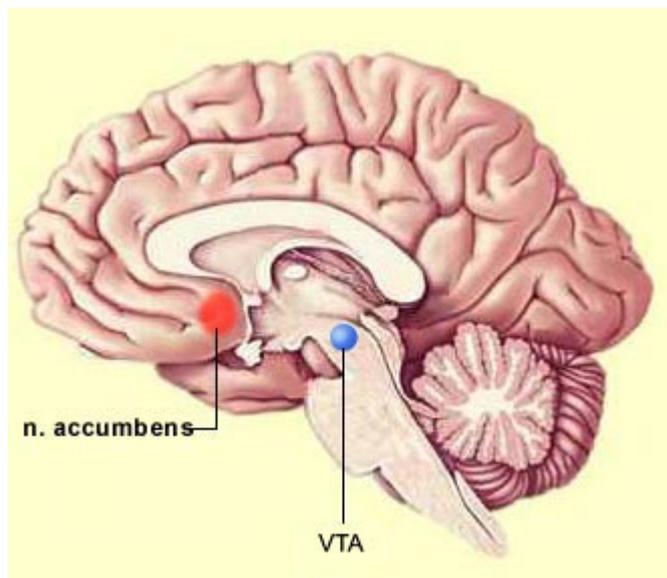
Ces trois composants sont prises en charge par tout un système relativement élaboré d'aires cérébrales, qui porte le nom de **circuit de la récompense**. Dans ce qui va suivre, nous allons étudier en détail ce circuit, ainsi que les structures impliquées dans l'apprentissage opérant et le conditionnement classique.

Le système de récompense

Le circuit de la récompense contient une grande partie des ganglions de la base. Pour rappel, les ganglions de la base forment plusieurs boucles thalamico-corticales, chaque boucle faisant le trajet cortex -> striatum -> thalamus -> cortex. La boucle principale, abordée il y a quelques chapitre, est essentiellement une boucle motrice. Mais il existe aussi deux autres boucles : une boucle supposée cognitive et une boucle émotionnelle. La boucle cognitive serait impliquée dans le fonctionnement de certains automatismes cognitifs, comme l'usage de la grammaire, certains calculs arithmétiques, et bien d'autres. Seule la boucle dite émotionnelle serait impliquée dans le circuit de la récompense.

Les aires cérébrales du circuit de la récompense

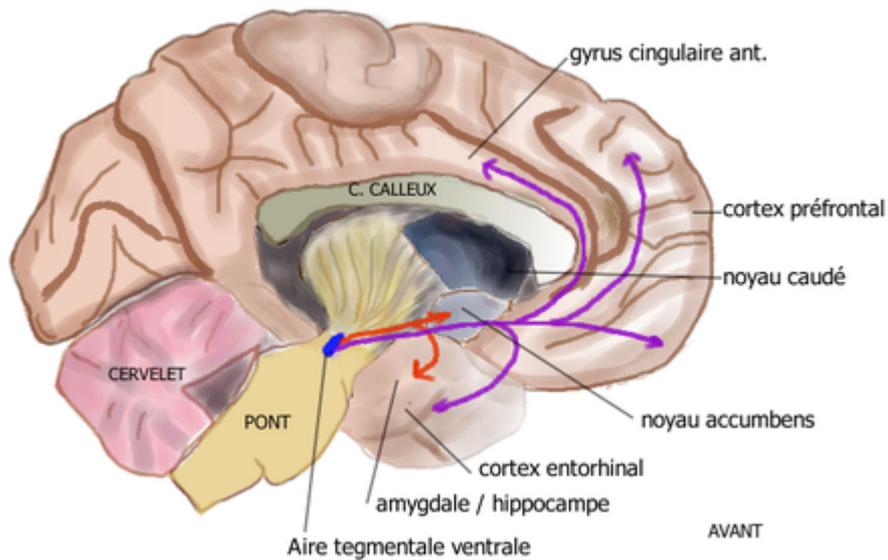
L'hédonie et la motivation sont apparemment prises en charge par des aires cérébrales séparées. L'hédonie est visiblement le rôle de l'hypothalamus, alors que la motivation est prise en charge par le système limbique. On sait que l'amygdale et l'hippocampe sont deux structures primordiales dans l'apprentissage volitionnel, ce qui est cohérent avec ce qu'on a vu dans le chapitre précédent pour l'amygdale et ce qu'on abordera dans le chapitre suivant sur la mémoire et l'hippocampe. Mais d'autres structures sont impliquées dans l'hédonie et la motivation (surtout dans cette dernière). Parmi les structures spécifiques au circuit de la récompense, les plus importantes étant le **noyau accumbens** et l'**aire tegmentale ventrale** (VTA), secondées par le cortex préfrontal, l'hypothalamus, le septum et l'amygdale. Le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale ont été les premières à avoir été identifiées comme étant impliquées dans le traitement des récompenses, le plaisir et la motivation. Les scientifiques ont d'ailleurs longtemps appelé ces deux aires les "centres du plaisir". Le circuit de la récompense contient, en plus des deux aires précédentes, le cortex préfrontal, les noyaux septaux, l'amygdale, l'hippocampe et quelques autres aires cérébrales, dont certains noyaux hypothalamiques. Ces aires sont sensibles à la dopamine, ce qui explique que certains journaux de vulgarisation aient parfois abusivement appelé la dopamine de "neurotransmetteur du bonheur et du plaisir".



Nucleus accumbens

L'aire tegmentale ventrale

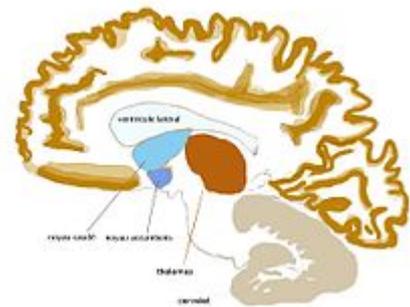
Ce circuit commence au niveau de l'aire tegmentale ventrale, une aire qui gère le plaisir suite à une récompense. Cette aire est impliquée dans les addictions, la dépression, et potentiellement dans les troubles bipolaires et la schizophrénie. Elle contient de nombreux neurones dopaminergiques qui envoient des axones dans tout le cerveau. Plus précisément, elle émet plusieurs faisceaux (équivalents des nerfs dans le cerveau) en direction d'aires cérébrales distinctes. Le premier faisceau innerve le cortex préfrontal, d'où son nom de **voie mésocorticale**. Le second innerve le noyau accumbens, un noyau du télencéphale qui prend en charge la gestion de la motivation et du plaisir, et porte le nom de **voie mésolimbique**. D'autres faisceaux innervent l'hippocampe ou l'amygdale, deux structures diencephaliques, via des voies alternatives qui ne portent pas encore de nom.



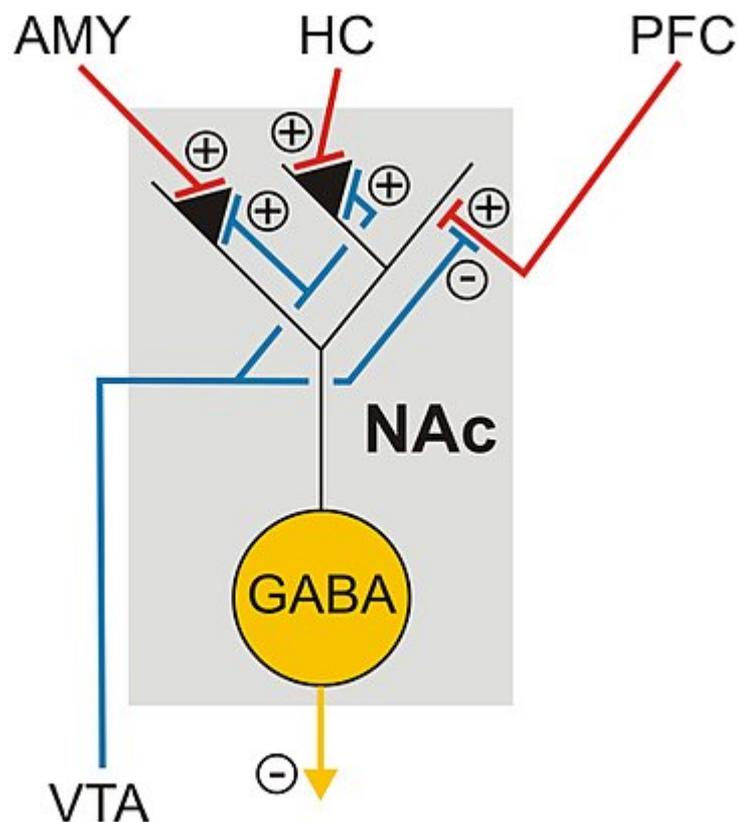
Mesolimbic mesocortical pathway

Le noyau accumbens

Le noyau accumbens est une portion du striatum dorsal très importante du système de récompense. Cette aire émet de nombreuses éfférences en direction du cortex et des ganglions de la base. Ces axones éfférents sont essentiellement GABAergiques, ce qui en fait des éfférences inhibitrices. Le noyau accumbens reçoit des afférences assez nombreuses, en provenance de l'aire tegmentale ventrale, mais pas que ! On trouve aussi des afférences provenant de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Celles-ci sont des afférences excitatrices.



Coupe sagittale du cerveau qui indique la position du noyau accumbens.



Afférences du noyau accumbens.

L'hypothalamus

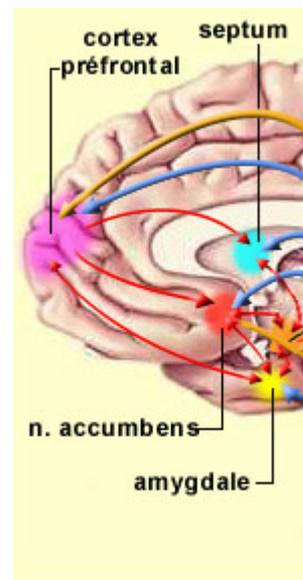
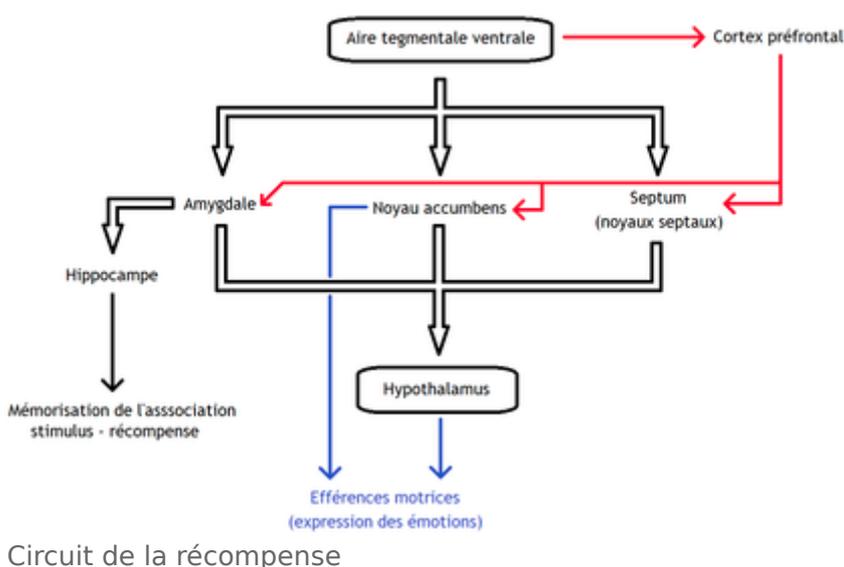
Les autres aires vont innervent l'hypothalamus, qui sert de "voie terminale" au circuit de la récompense. Plus précisément, les noyaux de l'hypothalamus impliqués dans le circuit de la récompense sont principalement le noyau latéral et le noyau ventromédian. L'hypothalamus agit sur l'hypophyse, mais peut aussi agir sur l'aire tegmentale ventrale, en guise de rétroaction. Sa place dans le circuit de la récompense, en toute fin de celui-ci, se voit aussi dans son rôle. L'hypothalamus est vraisemblablement l'aire de l'hédonie, de la sensation de plaisir, mais n'a pas de rôle franc dans la composante volitionnelle ou cognitive. Ce fait est bien illustré par les études de lésions hypothalamiques. Des lésions hypothalamiques empêchent l'animal d'exprimer le moindre sentiment de plaisir, alors qu'il est toujours capable d'avoir des comportements motivés. Un exemple assez clair est celui du comportement sexuels de singes lésés dans l'aire préoptique : ils restent capables d'avoir des comportements d'approche de femelles, mais sont incapables de consommer une relation sexuelle.

Les connexions entre aires du circuit de la récompense

Le circuit de la récompense relie ces divers aires cérébrales en suivant un motif assez facile à deviner. L'aire tegmentale ventrale est la source, là où le circuit commence. L'aire tegmentale ventrale émet alors des axones en direction de toutes les autres aires du circuit de la récompense, à l'exception de l'hypothalamus. Le cortex préfrontal, bien que lui-même innervé par l'aire tegmentale ventrale, fait de même et innerve toutes les autres aires du circuit de la récompense à l'exception de l'hypothalamus. Enfin, l'hypothalamus

reçoit des éfférences provenant de ces aires : noyau accumbens, amygdale, noyaux septaux. Les sorties motrices de ce circuit sont localisées dans l'hypothalamus et dans le noyau accumbens. Les sorties motrices du noyau accumbens vont autoriser ou inhiber les comportements d'approche et de recherche.

On peut voir le noyau accumbens comme une sorte d'interrupteur qui autorise ou interdit certains comportements motivés, ce qui est cohérent avec le fait qu'il fait partie des ganglions de la base. L'hypothalamus prend en charge la composant hédonique et engendre des réactions motrices viscérales, réflexes, automatiques, qui font partie de l'expression des émotions. L'hippocampe et l'amygdale vont mémoriser l'association entre un stimulus et une récompense ou une punition. Il prend donc en charge l'aspect mnésique, cognitif, de la récompense, en tandem avec le cortex préfrontal. Pour résumer, l'aire tegmentale ventrale serait liée à la composante volitionnelle, la motivation, la capacité à anticiper les récompenses. Par contre, la capacité à ressentir du plaisir serait dépendante d'autres structures, comme l'hypothalamus. La composante cognitive dépendrait essentiellement du cortex préfrontal (impliqué dans l'intellect de manière générale) et du système limbique (hippocampe et amygdale).



Système de recomper

Les troubles de la motivation et de l'hédonie

Divers troubles psychiatriques ou neurologiques entraînent l'apparition de troubles de la motivation ou de la capacité à ressentir du plaisir. Selon les cas, la motivation et le plaisir peuvent être réduits ou augmentés. Une réduction de la motivation pose de lourds problèmes aux personnes atteintes, qu'il s'agisse de patients neurologiquement atteints, de dépressifs ou de schizophrènes. Mais une augmentation de la motivation ou de l'hédonie peut être pire, les cas les plus graves étant observés dans les états dits maniaques ou hypomaniaques des bipolaires, ou dans les cas d'addictions.

Réduction de la motivation et du plaisir

Le cas le plus intuitif est clairement le cas de la dépression, où la motivation diminue et où l'hédonie

s'affaisse, mais il faut aussi mentionner le cas de la schizophrénie, de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, et de bien d'autres maladies. Dans la schizophrénie, les troubles de la motivation et du plaisir forment un ensemble de symptômes divers, regroupés sous le terme de symptômes négatifs. De tels symptômes négatifs sont supposé provenir de la schizophrénie elle-même, et non de troubles associés comme une éventuelle dépression ou une conséquence des troubles psychotiques. Dans la littérature neurologique, ces troubles sont regroupés sous le terme de "troubles de motivation diminuée". On les observe à la suite d'un traumatisme cérébral : hémorragie cérébrale, traumatisme crânien, AVC, maladie de Parkinson, les diverses démences, etc.

Il existe trois présentations (des syndromes) qui correspondent à des degrés de sévérité différents : l'**apathie** est le syndrome le moins sévère, l'aboulie ou **avolition** est de sévérité intermédiaire, tandis que le **mutisme akinétique** est le cas le plus grave. Ceux-ci se traduisent tous par une perte d'activité générale, une perte de l'initiative, une réduction des centres d'intérêts ainsi qu'une réduction de la motricité. Ces syndromes touchent les sphères émotionnelles, cognitives et comportementales. Sur le plan émotionnel, les patients apathiques ressentent moins d'émotions que la normale : ils expriment moins d'émotions et semblent moins réagir émotionnellement aux événements positifs ou négatifs. Sur le plan cognitif, ces patients semblent désintéressés par tout : outre une perte de centres d'intérêts, le patient commence à se négliger, et à porter moins d'importance aux événements et tâches qui en demandent. Sur le plan comportemental, le patient semble moins motivé, fait moins d'efforts, persévère nettement moins qu'avant, n'a plus beaucoup d'initiative. Dans le mutisme akinétique, le patient est tellement peu motivé qu'il ne bouge même pas et ne parle pas, quelque soit la situation !

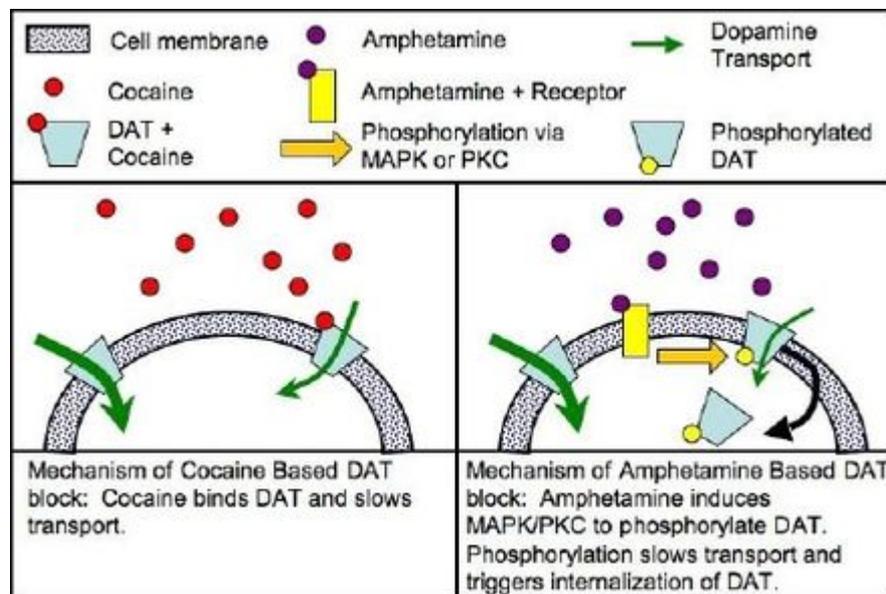
Outre les troubles de la motivation, les troubles de la capacité à ressentir du plaisir sont aussi monnaie courante en psychiatrie. On les observe dans les syndromes dépressifs, bipolaires ou dans la schizophrénie, plus rarement dans les syndromes anxieux. Une capacité réduite à ressentir du plaisir porte le nom d'**anhédonie**. Les patients sévèrement atteints ne peuvent plus prendre de plaisir quelque soit l'activité, alors les patients moins durement touchés peuvent ressentir du plaisir dans un nombre limité d'activité ou ressentent moins de plaisir qu'avant pour des stimulus égaux. Typiquement, ces patients ne sont plus amusés par des activités autrement amusantes ou plaisantes. Ils éprouvent peu d'intérêt, y compris pour des tâches ou activités autrefois intéressantes. L'anhédonie peut toucher la sphère sexuelle, le patient perdant l'envie d'avoir des relations sexuelles ou de chercher un partenaire, voit son désir diminuer, etc. Cette réduction du désir, lorsqu'elle est totale, porte le nom d'**asexualité**. Il arrive aussi fréquemment que cette anhédonie perturbe les relations sociales : le patient ne prend plus plaisir à fréquenter ses amis ou sa famille, s'isole, délaisse totalement son entourage, refuse de faire de nouvelles connaissances. On parle alors d'anhédonie sociale, ou encore d'**asocialité**.

Abus de drogues et dépendance

L'addiction et la dépendance aux drogues sont des troubles de la motivation. Vous connaissez peut-être quelques addictions, les plus connues impliquant une drogue : alcool, cocaïne, héroïne, tabac, etc. Mais outre les drogues, certains médicaments peuvent aussi entraîner une addiction, sous certaines doses ou chez certains patients. Le cas le plus classique est celui des somnifères et autres anxiolytiques GABAergiques. Dans les médias grands public, il est parfois fait mention d'addiction non à des substances, mais aux jeux-vidéos, aux jeux d'argent, aux écrans, etc. Mais seul le jeu addictif est réellement reconnu comme une addiction au sens médical du terme. La raison à cela est que les critères pour définir une

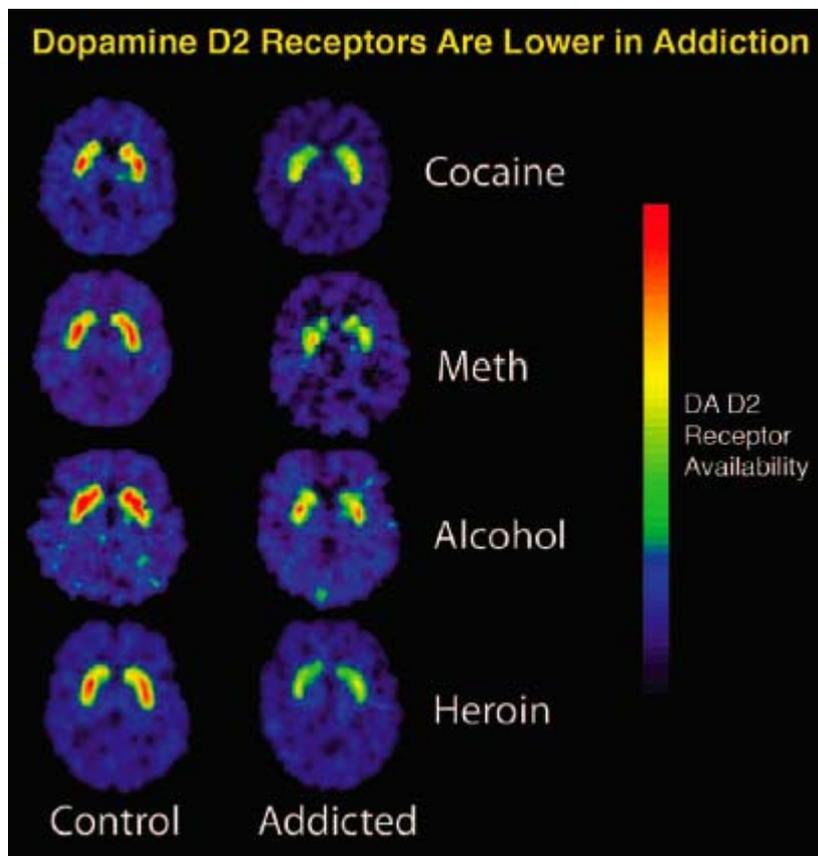
addiction sont assez stricts. Pour vous donner un exemple, le DSM (le livre de référence en terme de diagnostic psychiatrique avec la classification des maladies de l'OMS) définit 11 critères pour définir une addiction, là où la classification des maladies de l'OMS en reconnaît 6. Quoiqu'il en soit, la plupart des recherches sur l'addiction ont porté sur les addictions liées à des substances/drogues, avec cependant pas mal d'études sur les autres formes possibles ou avérées d'addictions.

De ces recherches, il ressort que les substances addictives agissent sur le système de récompense mentionné plus haut. La plupart ont un effet dopaminergique assez marqué, quoique certaines influencent les récepteurs GABA/glutamate uniquement ou les récepteurs opioïdes. La plupart des drogues augmente la quantité de dopamine ou de noradrénaline dans les synapses cérébrales. C'est le cas de la cocaïne et des amphétamines, qui inhibent la recapture des catécholamines. Les amphétamines peuvent aussi inhiber la monoamine oxydase, augmentant encore plus la quantité de dopamine dans le cerveau. Cette augmentation de dopamine cérébrale agit naturellement sur le système de la récompense, activant l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. C'est de là que provient la sensation de plaisir causée par les différentes drogues. L'addiction aux opiacés ou aux sédatifs a un mécanisme différent, mais toutes vont augmenter la quantité de dopamine dans le système de la récompense, de manière indirecte.



Régulation du récepteur de recapture de la dopamine par la cocaïne et les amphétamines.

L'activation excessive du système de la récompense le sensibilise de plus en plus aux effets de la drogue, ce qui peut mener à l'addiction. Le premier effet des doses excessives de dopamine est une sous-régulation des récepteurs dopaminergiques : leur nombre diminue, comme si les neurones s'habituait aux fortes quantités de dopamine synaptique. Au niveau comportemental, cela se traduit par l'apparition d'une **tolérance** : le patient a besoin de doses plus fortes pour obtenir la même sensation. De nombreuses études ont montré que le nombre de récepteurs dopaminergiques était nettement plus faible chez les drogués que chez les patients sains, ce qui traduit le développement de la tolérance. Par contre, ce nombre augmente avec l'abstinence, au fur et à mesure que le patient commence à guérir de son addiction. Le nombre de récepteurs dopaminergiques se stabilise à un niveau proche des sujets sains après guérison complète.



Récepteurs D2 à la dopamine chez des sujets sains et drogués.

La mémoire

La mémoire est loin d'être unique, et les psychologues ont divisé celle-ci en plusieurs sous-mémoire. De nos jours, les scientifiques postulent l'existence de deux systèmes de mémoire : un système déclaratif pour les souvenirs et connaissances, et un autre pour les automatismes moteurs, cognitifs et sensoriels. La première est appelée **mémoire déclarative**, tandis que la seconde est appelée **mémoire procédurale**. On parle aussi parfois de mémoire explicite et implicite. Les mémoires qui permettent de mémoriser des informations dont on peut se rappeler par le biais du langage, comme des connaissances ou des souvenirs, portent le nom de **mémoires déclaratives**. Ces mémoires sont elles-mêmes subdivisées en sous-mémoires qui sont localisées dans des structures cérébrales distinctes. Par exemple, la mémoire déclarative n'est pas un ensemble mnésique unique, mais est elle-même divisée en sous-types de mémoires, bien distincts.

La première forme de mémoire déclarative est la **mémoire sémantique**, qui mémorise des informations abstraites, non liées à un contexte particulier : le sens des mots, la date de la mort de Napoléon, la formule chimique de l'eau, ce qu'est un arbre, à quoi ressemble une chauve-souris, ou comment faire du café. De manière générale, la mémoire sémantique est celle chargée de mémoriser nos connaissances sur les objets ou d'évènements. Ces connaissances sur les objets sont mémorisées sous la forme de catégories, des ensembles d'objets similaires qui partagent des propriétés communes : des concepts comme "animal", "plante", "nombre premier", "molécules", sont des catégories comme les autres.

La mémoire dédiée aux souvenirs est appelée la **mémoire épisodique**. Cette mémoire permet de localiser les événements dans le temps où l'espace : tout souvenir indique donc au minimum, un "quoi", un "où", et un "quand". Ce qui distingue la mémoire épisodique de toutes les autres formes de mémoire, c'est la capacité de voyager dans le temps mentalement : un sujet peut s'imaginer dans le passé, et revivre le souvenir. Il ne faut pas confondre cette mémoire avec la mémoire autobiographique, qui contient aussi des informations sémantiques et factuelles. Par exemple, le fait de savoir la date de notre mariage ou de naissance est un fait lié à la mémoire sémantique, pas un souvenir que l'on peut revivre.

La **mémoire spatiale** permet de reconnaître les lieux déjà visités, de savoir où nous sommes, et de nous orienter dans l'espace. Elle mémorise des cartes cognitives, composées de régions reliées entre elles par des relations spatiales (les routes et chemins). Ces régions sont définies par des frontières, souvent des frontières physiques, ainsi que par les objets présents dedans.

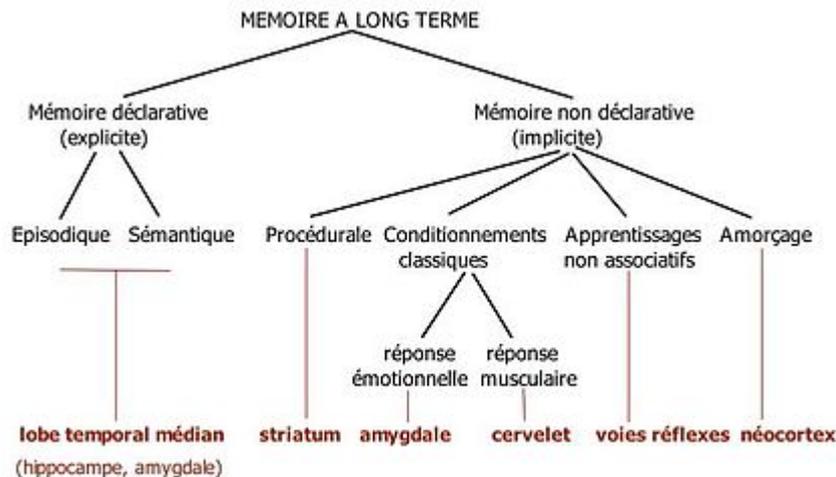


Illustration des différents systèmes de mémoire à long-terme et des zones cérébrales associées.

Les troubles de la mémoire

Une partie des connaissances actuelles sur le fonctionnement neuronal de la mémoire provient de l'étude de lésions au cerveau qui causent des déficits mnésiques (liés à la mémoire). Généralement, des lésions dans le néocortex causent parfois des déficits mnésiques, mais ce sont surtout des lésions dans le lobe temporal médian qui causent le plus de dégâts. Des lésions dans certaines structures du cortex limbique causent aussi des amnésies assez importantes. Ces structures sont l'hippocampe, le gyrus denté, les corps mamillaires, et certaines régions alentour. Le consensus actuel est que les lésions du néocortex causent surtout des déficits en mémoire sémantique : les patients ont du mal à reconnaître les objets et à les catégoriser. Pour la mémoire sémantique, la recherche a surtout étudié des déficits liés à des dégénéralions du cerveau causées par une maladie : la démence sémantique. En guise de comparaison, les pertes de mémoire épisodique se traduisent par des amnésies relativement handicapantes. Celle-ci proviennent de lésions du cortex temporal médian et des structures de l'hippocampe.

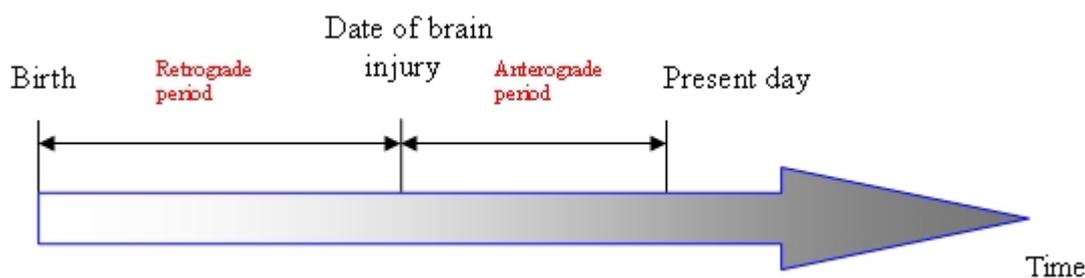
Amnésies

Les amnésies sont de fortes pertes de mémoire épisodique, causées par le vieillissement, des maladies ou des lésions cérébrales. Il existe deux types d'amnésie :

- l'amnésie antérograde est celle de l'oubli des événements après le trauma ;
- l'amnésie rétrograde est celle de l'oubli avant l'incident.

L'**amnésie antérograde** est une forme d'amnésie qui ne ressemble pas du tout à ce qu'on appelle amnésie dans le sens courant. Les patients amnésiques ont conservés leurs souvenirs et connaissances d'avant l'accident. La capacité à apprendre et à mémoriser est par contre fortement dégradée : ils ne peuvent plus mémoriser de nouvelles connaissances ou acquérir de souvenirs. Généralement, les déficits de mémorisation sont nettement plus marqués pour la mémoire épisodique que pour la mémoire sémantique.

Dans l'**amnésie rétrograde**, le patient perd des souvenirs ou des connaissances qu'il connaissait avant l'accident ou l'installation progressive de l'amnésie. Pour les dommages très graves, le patient peut oublier ce qu'il s'est passé durant plusieurs années de sa vie avant l'accident. De plus, les patients qui oublient leur nom ont malgré tout quelques souvenirs, même s'ils sont mal interprétés. Par exemple, ils vont être certains d'être passé par tel ou tel lycée, d'être né dans tel pays, etc. Généralement, ces souvenirs sont faux, et ne sont que des reconstructions basées sur des souvenirs réels, mais altérés. Cependant, la mémoire sémantique autobiographique est un peu mieux conservée que les souvenirs eux-mêmes. Par exemple, il est particulièrement rare d'oublier son nom et son prénom, contrairement à ce qu'on voit dans les films. Les sujets ont aussi tendance à se souvenir des visages ou des noms des membres de leur famille et de leurs connaissances, des endroits où ils ont vécu, etc. De même, la connaissance des événements publics (qui fait partie de la mémoire sémantique) est aussi moins touchée que pour les souvenirs. La mémoire sémantique est aussi touchée, mais très légèrement, et surtout pour les connaissances acquises juste avant l'accident (quelques années grand maximum).



Différence entre amnésie antérograde et rétrograde.

Il est connu depuis longtemps que tous les souvenirs ne sont pas égaux face à l'oubli. Par exemple, les sujets sains ont moins de chance d'oublier des souvenirs anciens que des souvenirs récents. On observe la même chose dans les cas cliniques d'amnésie : les souvenirs récents sont beaucoup plus sensibles à l'amnésie que les souvenirs anciens. On appelle souvent cette régularité la **loi de Ribot**, du nom de son découvreur. Généralement, l'oubli porte sur les 2/3 dernières années avant l'incident mais on trouve aussi des pertes de 10 à 20 ans. De même, quand les souvenirs refont surface (ce qui arrive souvent, quand le patient récupère de son accident), les souvenirs anciens refont surface les premiers.

Agnosies et démence sémantique

Les patients atteints d'**agnosies associatives** ont des difficultés pour nommer certaines catégories d'objets, d'êtres vivants, voire de visages, qui ne sont pas causés par un déficit perceptif. Généralement, les déficits sont limités à certaines catégories : certains patients sont incapables de reconnaître les outils et gardent la capacité de catégoriser les êtres vivants, tandis que d'autres montrent des déficits inversés. Shallice et Warrington ont notamment étudié un patient, surnommé JPB, qui a de fortes difficultés à nommer les objets animés, alors que les objets inanimés ne lui posent pas le moindre problème. Ces déficits peuvent aussi se propager à des catégories assez différentes : les patients qui perdent la capacité à nommer des êtres vivants perdent la capacité de reconnaître de la nourriture et des instruments de musique.

Ces patients peuvent parfois nommer des objets dans les catégories atteintes, mais ils donnent alors un nom de catégorie plus général : par exemple, ils diront animal pour nommer un chien ou un chat. On

observe la même chose chez certains patients atteint d'Alzheimer, dans les premiers stades de la maladie : les catégories les plus concrètes, spécifiques, disparaissent alors que les catégories plus générales sont conservées. Plus les dégâts ou la maladie progressent, plus l'atteinte progresse et remonte vers les catégories les plus générales. On remarque aussi que ces erreurs donnent naissance à des temps de réaction et de catégorisation plus faible que celui de sujets contrôle.

Les maladies

Les maladies qui entraînent des agnosies ou amnésies sont peu nombreuses. Évidemment, des traumatismes au cerveau des AVCs ou des encéphalites peuvent naturellement entraîner des agnosies, sous réserve que les lésions soient localisées dans certaines zones cérébrales. Cependant, certaines maladies aux origines mal connues ont des conséquences similaires. C'est le cas de la **maladie d'Alzheimer**, qui peut entraîner des agnosies et des amnésies, l'amnésie étant le symptôme le plus connu. Cependant, les troubles sémantiques apparaissent après les troubles de la mémoire épisodique, quand la maladie a atteint un stade de sévérité non-négligeable. Plus spécifique, la **maladie de Pick**, ou démence sémantique, entraîne une dégradation de la mémoire sémantique sans autre troubles associés. Son origine est mal connue, de même que ses causes, mais on sait que celle-ci peut se compliquer ultérieurement de troubles liés à une atteinte du cortex frontal. Sa variante purement sémantique provient d'une atteinte du cortex temporal. le **syndrome de Korsakof** provient d'une déficience de vitamine B1 (courante chez les alcooliques) et se traduit par une amnésie antérograde stricte, causée par une atrophie de l'hippocampe.

Anatomie de la mémoire

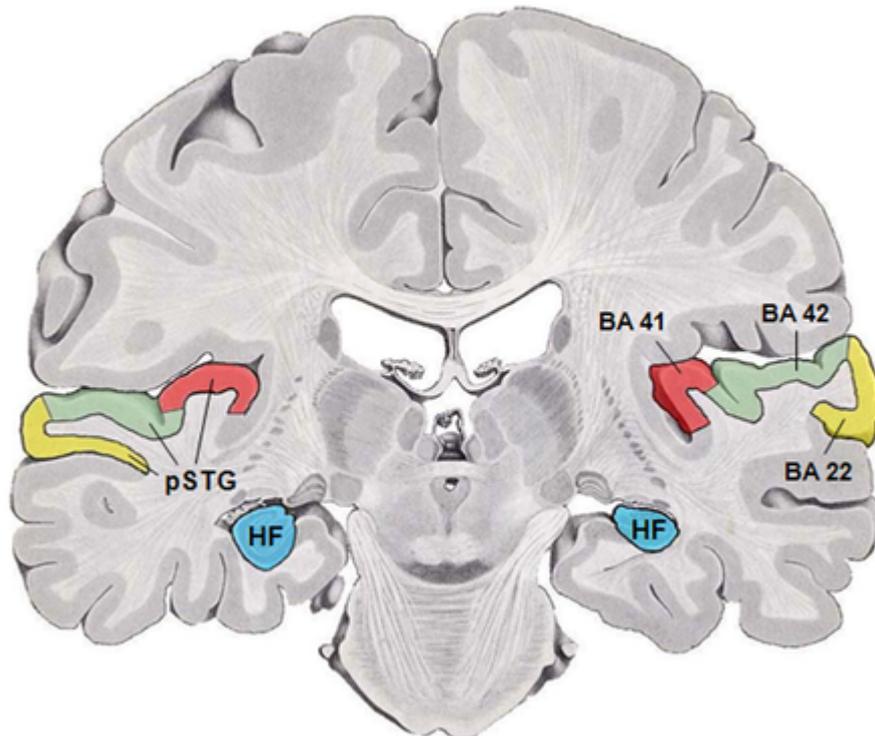
Les mémoires déclaratives impliquent le lobe temporal et l'hippocampe. Il semblerait que l'hippocampe soit le lieu de stockage à court terme des souvenirs et connaissances. Avec le temps, ces informations migreraient vers les lobes temporaux, qui sont le lieu de stockage à long terme des informations en mémoire déclarative. Pour être plus précis, la mémoire implique les aires cérébrales suivantes :

- le **lobe temporal médian** qui contient :
 - le cortex parahippocampique ;
 - le cortex périrhinal ;
 - le cortex entorhinal ;
- la **formation hippocampique** dans le cortex limbique, elle-même composée :
 - du gyrus denté ;
 - de l'hippocampe ;
 - du subiculum ;
 - des corps mammillaires ;
- quelques aires du diencephale, tels les corps mamillaires.

Cortex temporal médian

Le consensus scientifique actuel est que le néocortex est le lieu de stockage à long terme des informations et des souvenirs. Parmi les structures du néocortex impliquées dans la mémoire, les structures des cortex parahippocampiques, entorhinaux et périrhinaux semblent d'une importance capitale. Le **cortex**

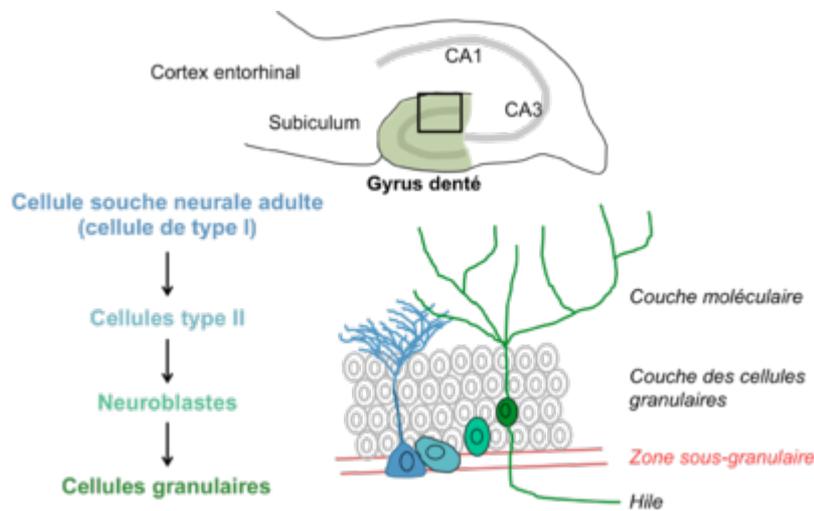
périorhinal semble impliqué dans la reconnaissance visuelle des objets. Le **cortex parahipocampique** est impliqué dans la reconnaissance des lieux, du contexte. Des lésions dans ce cortex donnent toutes les mêmes conséquences : le patient ne peut plus reconnaître les lieux où il se trouve ou les lieux présentés en photo, alors que la reconnaissance des objets est parfaitement conservée. Le **cortex entorhinal** relaie les informations du cortex dans le l'hippocampe.



Aires du lobe temporal impliquées dans la mémoire.

Gyrus denté

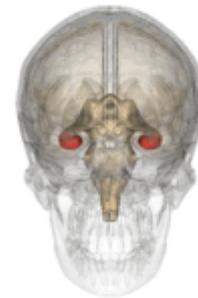
Le gyrus denté est un premier relai entre le cortex temporal médian et l'hippocampe. Celui-ci servirait essentiellement à éviter les confusions entre informations semblables : il peut ainsi faire la différence entre des connaissances analogues, différencier plusieurs visites dans un même lieu, distinguer des événements similaires, etc. Fait intéressant, de nouveaux neurones sont régulièrement produits dans cette zone du cerveau. C'est une des rares zones du cerveau capable d'un tel prodige, les autres étant le bulbe olfactif et le cervelet. Cette neurogenèse, ou création de neurones, jouerait un rôle dans la mémoire. Ces nouveaux neurones proviennent de cellules dites souches, qui sont des cellules qui peuvent se différencier en n'importe quelle autre cellule.



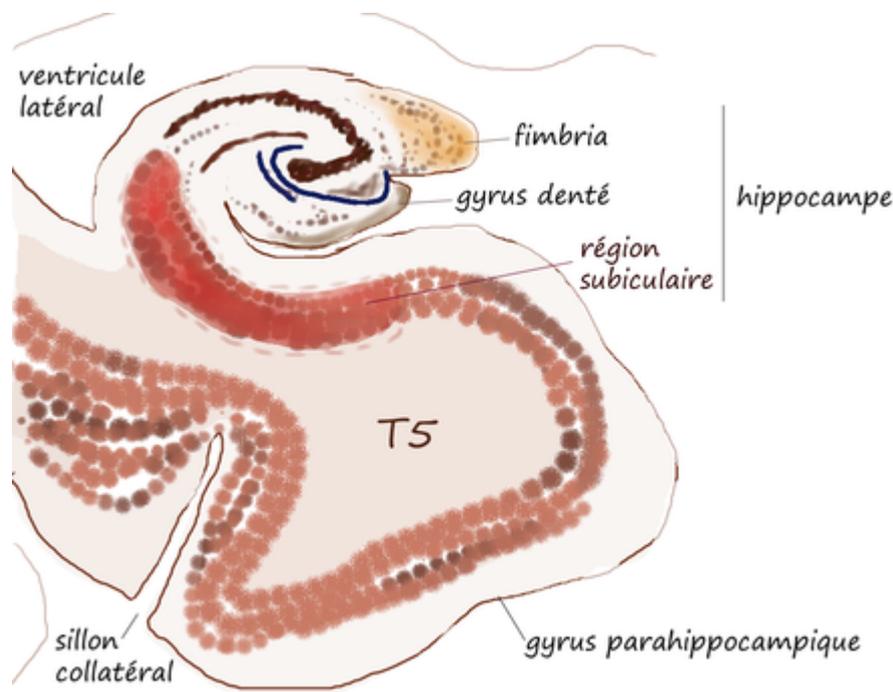
Neurogenèse adulte dans le gyrus denté.

Hippocampe

L'**hippocampe** est essentiellement composé de cellules pyramidales. L'hippocampe n'est pas une portion du néocortex, mais fait partie de l'archicortex à quatre couches. Ces quatre couches sont nommées CA1, CA2, CA3 et CA4. La connexion de ces aires est relativement complexe, de nombreuses couches envoyant des axones vers le cortex entorhinal, ainsi que vers les autres couches de l'hippocampe. On sait que beaucoup de neurones de l'hippocampe et du gyrus denté fonctionnent à l'acétylcholine. Ainsi, certains médicaments contre les pertes de mémoire visent à augmenter le taux d'acétylcholine dans les synapses, améliorant les performances des neurones de l'hippocampe. Ces médicaments inhibent la production d'une molécule qui détruit l'acétylcholine présente dans les synapses, l'acétylcholinestérase.



Hippocampe.



Hippocampe et aires associées.

Hippocampe et mémoire sémantique/épisodique

Les scientifiques supposent que l'hippocampe est le lieu où les informations sont combinées : les informations sémantiques se voient attribuer un lieu et un moment, ainsi que quelques informations émotionnelles. Le rôle de l'hippocampe est de relier ces informations entre elles et de les intégrer en un événement unique, un souvenir. Des lésions à l'hippocampe donnent souvent des amnésies antérogrades. Le cas le plus connu est le patient Henri Mollaison, qui s'est vu retirer la totalité de son hippocampe à la suite d'une opération chirurgicale destinée à soigner ses crises d'épilepsie. Il était incapable de mémoriser un visage, de reconnaître les médecins qui le soignaient depuis des années, ne pouvait se souvenir de sa nouvelle adresse ni reconnaître les lieux alentours, etc. Sa mémoire était littéralement celle d'un poisson rouge : vous pouviez parler avec lui, ressortir de la pièce et y revenir une minute plus tard : ce patient aura alors oublié qu'il vous a déjà vu, et se comportera comme si c'était la première fois que vous le voyez. Par contre, sa mémoire ancienne, ses souvenirs datant de quelques années avant l'accident étaient totalement préservés.

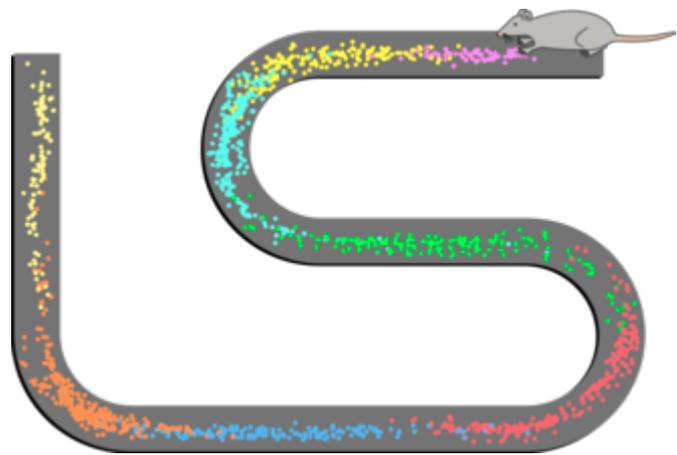
Si des lésions ou dommages au néocortex peuvent causer des agnosies et des amnésies rétrogrades, les lésions de l'hippocampe donnent des amnésies rétrogrades de quelques années ou mois, tandis que les lésions des lobes temporaux médians donnent des déficits de plusieurs décennies, voire plus. Il se trouve que les lésions de l'hippocampe ou du cortex temporal médian se traduisent par une bonne conservation des souvenirs anciens, alors qu'on peut observer une légère amnésie rétrograde pour les souvenirs récents. Cela signifie clairement que le stockage à très long terme des informations sémantiques et épisodiques ne dépend pas des structures hippocampiques et du lobe temporal médian et est plutôt localisé dans le néocortex. Un autre élément de preuve provient des patients épileptiques traités par électrochocs : cette thérapie touche quelque peu le néocortex, mais moins le néocortex. Ceux-ci sont souvent atteints d'une amnésie rétrograde et antérograde assez importante : ils ne souviennent pas de la thérapie, et peuvent même perdre leurs souvenirs des 2 à 3 dernières années dans certains cas graves. L'effet vaut aussi pour les

animaux, et pas seulement chez les humains.

Chose bizarre, la mémoire sémantique semble moins touchée que la mémoire épisodique par ces lésions à l'hippocampe. Il existe des patients atteints de lésions à l'hippocampe aux déficits de la mémoire sémantique moins marqués que pour la mémoire épisodique : ils peuvent apprendre des faits ou des concepts, même si cet apprentissage est lent et demande beaucoup de répétitions. Par exemple, un patient amnésique du nom de Clive Wearing, devenu amnésique dans les années 1960, savait ce qu'est le SIDA alors que celui-ci n'a été découvert que plusieurs années après son accident. Un autre patient, surnommé Gene par souci d'anonymat, avait perdu sa mémoire épisodique, mais avait conservé toutes ses connaissances sémantiques et pouvait en acquérir de nouvelles : il savait qu'il possédait un vélo, et pouvait même reconnaître ses anciens camarades de classe sur une photographie. Il existe des cas d'enfants rendus amnésiques par des lésions à l'hippocampe lors de la naissance, ou dans l'enfance. Ces enfants n'ont souvent aucune mémoire épisodique, comme tous les patients qui ont des lésions à l'hippocampe. Cependant, ils arrivent à avoir une scolarité normale, à apprendre leurs cours, et ont des résultats scolaires tout à fait normaux.

Hippocampe et mémoire spatiale

L'implication de l'hippocampe dans la mémoire spatiale est attestée par le fait qu'il contient des cellules de lieux, qui émettent des influx nerveux uniquement quand l'animal ou l'humain est dans une région précise. Le comportement des cellules de lieu ne change pas, même quand l'environnement est altéré. Par exemple, si on double la taille d'une pièce, une cellule de lieu qui émet des influx nerveux dans le coin supérieur droit de la pièce continuera à le faire dans ce même coin. Pour expliquer cela, les découvreurs de ces cellules, Burgess et O'Keefe, ont créé un modèle qui suppose



Cellules de lieu : exemple.

l'existence de cellules de frontières, qui émettent des influx nerveux quand le sujet est à une certaine distance de la frontière d'une région (et avec une orientation bien précise). Certaines cellules du cortex entorhinal ont des similitudes avec les cellules de lieu de l'hippocampe : ce sont les cellules de grilles, ou grid cell. Ces cellules émettent des influx nerveux (potentiels d'action) quand le sujet est présent à certains endroits d'un lieu. Si on pave le lieu avec des triangles équilatéraux, ces endroits sont localisés aux sommets des triangles. En clair, ces cellules se chargent d'une mesure assez simplifiée des distances.

Codage neuronal des informations sémantiques

On peut se demander comment les informations sont mémorisées par le cerveau, comment celui-ci les stocke. Les scientifiques ont depuis longtemps cherché la trace laissée dans le cerveau par un souvenir ou une connaissance, la trace biologique de la mémoire déclarative. Ils ont même donné un nom à cette trace : ils l'ont appelée **engramme**. La nature de cet engramme est encore sujette à débat et les recherches n'ont

pas encore donné de réponse claire et précise. Cependant, les chercheurs ont de bonnes raisons de penser que ce codage est assez peu centralisé et a une nature plutôt distribuée. Pour simplifier, le sens d'un objet n'est pas codé par un seul neurone unique mais est distribué dans un large réseau de neurones assez étendu. La mémorisation d'un concept proviendrait simplement de l'affaiblissement ou de la consolidation de certaines synapses dans ce réseau. En clair, la mémorisation serait basée sur la plasticité synaptique. Si la formation de l'engramme par plasticité synaptique est bien établie, quoique les mécanismes soient encore mystérieux, la distribution de l'engramme dans le cerveau est encore un mystère. Est-ce que chaque engramme est localisé dans une aire cérébrale localisée ou bien est-ce qu'il est dispersé dans plusieurs aires cérébrales ? Deux visions complémentaires s'affrontent : soit l'engramme est totalement dispersé dans le cerveau, chaque aire codant une portion précise d'un concept/souvenir, soit il existe une certaine centralisation de l'engramme. Voyons ce que la recherche actuelle a à dire sur le sujet.

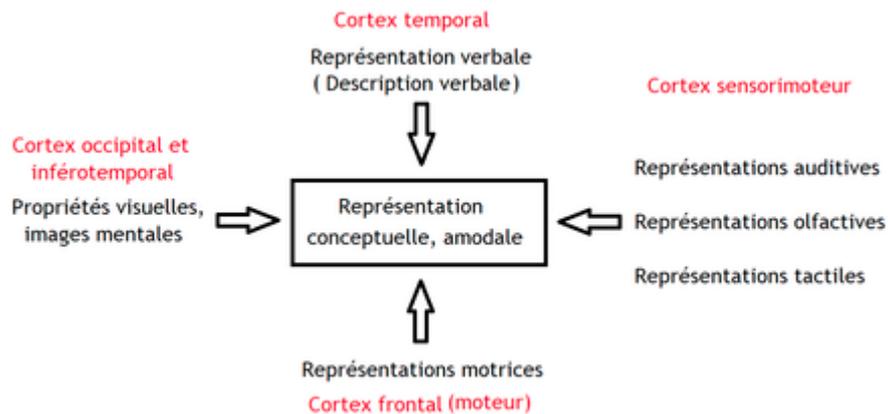
Codage distribué

Les connaissances sur les objets sont notamment disséminées dans le néocortex, chaque zone mémorisant divers aspects des connaissances : le cortex visuel mémorise à quoi ressemble l'objet, le cortex auditif ce qu'il émet comme son, le cortex temporal mémorise des informations conceptuelles, etc. Pour donner un exemple, des expériences d'imagerie cérébrale ont montré que les zones du cerveau qui s'activent pour nommer les objets et les êtres vivants sont légèrement différentes. Dans des tâches de nommage d'objet, 80% du cerveau s'active quel que soit le mot, mais le 20% qui reste diffère suivant qu'il s'agisse de nommer un outil ou un animal : les animaux activent les aires liées à la vision, tandis que les outils activent les aires motrices. On explique cela par le fait que les propriétés sensorielles permettent d'identifier les êtres vivants. Par contre, on sait à quoi servent les outils et comment les manipuler physiquement, mais on se préoccupe peu de ce à quoi ils ressemblent. D'autres études confirment l'aspect sensoriel dans la représentation d'un concept. Par exemple, si je soumets un sujet la question « est-ce qu'une banane est jaune », les zones du cerveau chargée de la perception des couleurs vont s'activer. De manière générale, quand on demande à un sujet de dire si tel objet possède une propriété sensorielle, les zones du cerveau liée à la perception de cette propriété s'activent. Comme autre exemple, la lecture de mots d'action (verbes) et leur compréhension active les zones du cerveau liées à la motricité. De plus, on retrouve des déficits dans la compréhension de verbes d'action chez les patients parkinsoniens et chez certains patients apraxiques.

Codage de type hub-and-spoke

Mais d'autres études complètent cette vision, en suggérant l'existence de **zones de convergences** qui lient entre elles les divers aspects d'un concept en un tout unique. Certaines théories supposent aussi l'existence de toute une hiérarchie de zones de convergence, certaines intégrant les concepts et informations pour former des concepts plus abstraits. Ces zones de convergence mémoriseraient des concepts et des abstractions détachées de toute sensation ou comportement moteur. Certaines études d'imagerie semblent suggérer que le lobe temporal, et notamment le lobe temporal antérieur, seraient le lieu où se situent ces connaissances abstraites. Les études de patients cérébrolésés renforcent la possibilité que ces connaissances abstraites existent bel et bien. Les études les plus concluantes portent sur des patients atteints de démence sémantique. Les patients atteints de cette maladie ont des déficits localisés à la mémoire sémantique, alors que les aires sensorielles sont intactes. Il existe aussi des cas de patients qui

ont de lourdes lésions dans les aires motrices ou sensorielles. Ces patients ne montrent pas de déficits évidents en mémoire sémantique, les déficits observés étant très subtils et vraiment peu marqués. Dans ces conditions, on est obligé de faire intervenir des connaissances conceptuelles, détachées de toute modalité sensorielle ou motrice. Le modèle qui rend le mieux compte de ces observations est un modèle où les représentations amodales, conceptuelles, sont reliées aux représentations sensorimotrices, le concept étant l'ensemble de ces représentations reliées entre elles. Les représentations sensorimotrices seraient reliées à la représentation amodale, mais pas (ou peu) entre elles.



Second aperçu de la mémoire explicite

Le processus de consolidation

Pour expliquer les observations sur les amnésies rétrogrades, et notamment la loi de Ribot, diverses théories ont été inventées. La théorie la plus en vogue est la théorie de la consolidation, qui stipule que les informations sont mémorisées à court terme dans l'hippocampe, avant de progressivement migrer dans le néocortex. La loi de Ribot s'explique simplement par le fait que l'hippocampe est une aire du cerveau relativement fragile, sensible aux dommages intra-cérébraux, là où la distribution des connaissances dans le néocortex le protège de dégâts plus localisés.

Dans les grandes lignes, un souvenir ou une connaissance nouvellement formé est dans un état fragile, sensible aux interférences ultérieures et à l'oubli. Immédiatement après la mémorisation, un processus de consolidation va se mettre en place. Ce processus immunise les connaissances apprises contre l'oubli. La première étape de la consolidation consiste en un renforcement des synapses liées aux connaissances apprises, d'où son nom de consolidation synaptique. Elle dure environ une heure. À la suite de cette étape, les connaissances apprises sont temporairement stockées dans une structure cérébrale nommée l'hippocampe (et dans quelques aires cérébrales alentour, dans le lobe temporel médian). Par la suite une seconde étape de **consolidation** systémique va migrer les connaissances de l'hippocampe vers le néocortex. Dans cette étape, les connaissances sont progressivement migrées dans leur position finale dans le cerveau, et sont plus profondément intégrées dans les réseaux mnésiques existants. L'hippocampe enregistrerait les associations et relations formées lors de l'apprentissage, mais pour une courte durée. À long-terme, ces associations et relations se développeraient lentement dans le cortex, par rappel répétés ou lors du sommeil.

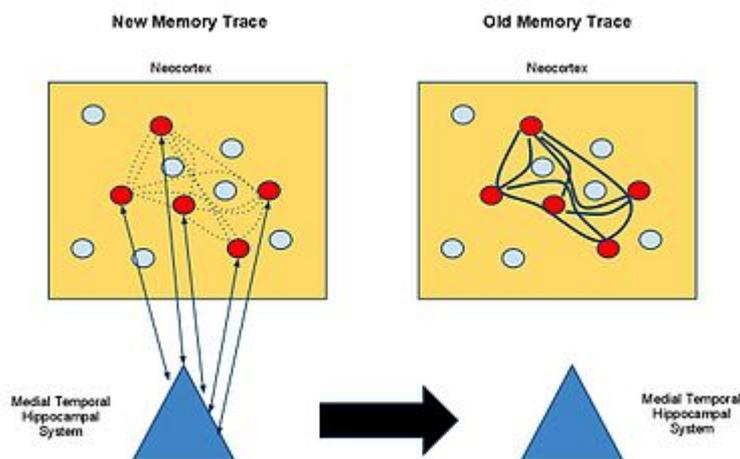


Illustration du processus de consolidation.

Cette seconde étape de consolidation a lieu en partie lors du sommeil, ce qui explique l'effet positif du sommeil sur la mémoire (et d'autres processus cognitifs supérieurs). Il faut cependant préciser que cette consolidation consolide les souvenirs autant qu'elle les élabore, les rendant plus flexibles et transférables. Par exemple, on sait que le sommeil a une influence positive sur la créativité ou la résolution de problème. Si on présente un problème ou une situation à résoudre à un sujet, celui-ci réussit nettement mieux si on le fait dormir entre la présentation du problème et sa première tentative de résoudre le problème. Et l'on sait que cela provient d'une consolidation des informations acquises lors de la journée. La consolidation qui a lieu lors du sommeil permet au cerveau de réorganiser les connaissances acquises et de mieux les relier entre elles.

Cette théorie permet d'expliquer les différences de solidité entre mémoire épisodique et sémantique par le fait que les informations sémantiques sont vues et répétées fréquemment : là où un événement personnel n'est vécu qu'une seule fois, les informations sémantiques sont vues et perçues à de multiples reprises. Quelques observations indiquent qu'une partie de ce processus de consolidation a lieu dans le sommeil : des sujets qui sont privés de sommeil après avoir acquis un souvenir ou une connaissance ont de moins bons résultats à des tests de mémoire que des sujets qui ont pu dormir.

Le langage

A l'heure actuelle (début d'année 2015), les aires cérébrales chargées du traitement du langage sont assez mal identifiées. Mais les études actuelles fractionnent la gestion du langage en plusieurs sous-compétences linguistiques, qui sont prises en charge différemment suivant les hémisphères.

Les aphasies

Les premières théories sur la gestion du langage au niveau cérébral proviennent de l'étude des troubles du langage causés par des lésions cérébrales. Ces troubles sont relativement nombreux : entre les aphasies, l'aprosodie, l'alogie, et les anomies, voire agnosies, beaucoup de troubles sont recensés.

Aphasie

Les aphasies sont des troubles du langage parlé, qu'il s'agisse de comprendre ou de produire un discours cohérent. Ces aphasies peuvent concerner le langage parlé, mais aussi d'autres formes de langages. Par exemple, les observations qui vont suivre ont été répliquées avec des locuteurs sourds, qui parlent en langage des signes. Ces lésions donneront des aphasies différentes selon l'hémisphère touché.

L'histoire commence en 1861, quand le médecin Paul Broca étudia un patient assez atypique. Ce patient, Monsieur Leborgne, ne pouvait plus prononcer le moindre mot, et le seul son qu'il pouvait articuler était "tan" (ce qui lui valu d'être surnommé tan, justement). Par contre, il comprenait parfaitement ce qu'on lui disait. L'autopsie de ce patient indiqua une lésion dans la partie gauche du cerveau, dans une aire cérébrale bien précise. Broca donna son nom à cette aire, et fit l'hypothèse que cette aire était en charge de la production du langage. De nos jours, on pense qu'une bonne partie du cortex frontal, ainsi que quelques zones situées à côté de l'aire de Broca sont nécessaires. Les patients atteints d'une aphasie de Broca ont souvent une paralysie du côté droit, preuve que le cortex frontal gauche est touché.

Avec cette aphasie, le langage parlé est haché, fragmenté, et demande un effort pour être produit (si le patient n'est pas totalement muet). Le discours est souvent composé de quelques mots placés les uns à côté des autres, sans que le patient ne puisse prononcer de phrases complètes, ou alors avec difficulté. Le discours a un style qui ressemble à une communication télégraphique. Mais cela ne provient pas d'une difficulté à bouger les muscles ou à planifier et initier les mouvements de la langue et des lèvres. En réalité, c'est la capacité de former des phrases grammaticalement correctes qui disparaît : on parle d'agrammatisme. Cette aphasie, où la production du langage est perturbée avec une compréhension intacte, est appelée aphasie de Broca, ou encore aphasie expressive. Aphasie de réception

En 1874, Wernicke étudia un patient avec une production du langage intacte et une compréhension altérée : c'est une aphasie de Wernicke, ou aphasie de réception. Avec cette aphasie, les phrases sont grammaticalement correctes, l'intonation des phrases est conservée, la syntaxe n'a pas le moindre problème. Mais ces patients ont un discours qui n'a tout simplement aucun sens, sans compter qu'ils ne s'en rendent pas compte. Wernicke découvrit que ce patient avait des lésions dans le cortex temporal, dans une zone qui fût nommée l'aire de Wernicke. De nos jours, on pense que la compréhension du langage est localisée dans le cortex temporal, bien au-delà de la simple aire de Wernicke. C'est notamment dans ce cortex que sont localisées nos connaissances sur les objets et les catégories. Évidemment, l'aire en question

est presque systématiquement localisée dans l'hémisphère gauche.

L'aphasie de conduction ne dégrade pas la capacité à produire spontanément des phrases, ou à comprendre le sens d'un discours. Beaucoup plus rare que les autres formes d'aphasies, l'aphasie de conduction dégrade la capacité à répéter une phrase ou un mot qui vient d'être entendu. Certains patients atteints de ce trouble ont des lésions à un ensemble d'axones qui relie l'aire de Wernicke à l'aire de Broca, le faisceau arqué. Mais tous ces patients ont aussi des lésions au néocortex, ce qui pose la question de l'origine de ce trouble. Quelques patients existent avec un faisceau arqué fortement dégradé, mais peu de troubles du langage et aucune aphasie de conduction.

Anomie

Les anomies se traduisent pas des déficits dans le rappel des noms, qu'il s'agisse de noms propres (de personnes) ou de noms communs. Les patients anomiques ont des difficultés à se souvenir des noms des personnes qu'elles connaissent, ont des difficultés à trouver leurs mots dans les conversations, remplacent certains mots par des synonymes, etc.

Certaines anomies ont un lien avec les agnosies vues au chapitre précédent. Dans ces anomies sémantiques, la mémoire sémantique est dégradée : les patients oublient les mots, ont une capacité dégradée à se souvenir de leur signification, ont accès à beaucoup moins d'informations sémantiques sur ces mots, etc. Ces troubles s'accompagnent systématiquement d'une agnosie, c'est à dire d'un trouble de reconnaissance des objets : non seulement le langage est touché, mais la catégorisation l'est aussi. Il faut dire que la sémantique, la signification des mots, a un lien très fort avec le langage.

Mais d'autres anomies ne sont pas accompagnées d'agnosies ou de troubles évidents de la mémoire sémantique. Ces anomies sont des anomies de sélection, où le sujet n'arrive pas sélectionner le mot qu'il veut prononcer parmi plusieurs alternatives. Quand on leur présente un objet, ces patients ne peuvent en donner le nom, mais ils peuvent l'utiliser convenablement, le décrire, donner des informations sémantiques sur celui-ci. Par exemple, s'ils ne peuvent donner le nom d'un acteur célèbre présenté sur une photographie, ils peuvent quand même dire que c'est un acteur et préciser dans quels films celui-ci a joué. Avec cette aphasie, la capacité à catégoriser les objets est conservée, mais leur nommage est déficient.

Enfin, certaines anomies ne se manifestent que si l'objet à nommer est présenté dans une modalité sensorielle spécifique. Ainsi, les patients peuvent reconnaître un objet s'ils l'ont en main, mais ne peuvent pas le nommer quand celui-ci est présenté visuellement. Il existe des troubles similaires où les patients ne peuvent reconnaître les bruits que font certains objets, ou ne peuvent pas reconnaître un objet qu'ils ont en main si celui-ci est caché par quelque chose.

Aprosodie

D'autres études ont étudié l'impact des lésions sur la prosodie, la gestion des émotions transmises par le ton de la voix, son timbre, etc. C'est cette prosodie qui permet de savoir si quelqu'un est en colère, triste, ou apeuré en se basant uniquement sur le son de sa voix. Des patients qui ont des lésions au cortex frontal dans l'hémisphère droit auront une voix totalement monotone, qui ne transmet aucune émotion. On peut citer l'exemple d'un professeur américain, à qui cela posait des problèmes pour maintenir la discipline dans sa classe, ainsi qu'avec sa femme, qui prétendait que son mari ne l'aimait plus comme avant. En

réalité, ce professeur ressentait parfaitement des émotions, mais ne pouvait pas moduler la voix en fonction de celles-ci. Pour les patients qui ont des lésions dans les aires temporales/pariétales, c'est la compréhension de la prosodie qui est perturbée : ces patients ont ainsi du mal à savoir si la personne qui leur parle est énervée, contente, etc. Ils doivent se baser sur autre chose que la voix pour déterminer les émotions et sentiments de leur interlocuteur.

Alogie

L'alogie est un symptôme de certaines aphasies, ainsi que de certaines formes de schizophrénie. Elle consiste en une disparition ou une diminution du contenu additionnel évoqué par le sujet en réponse à des questions. Cette diminution touche le nombre et le contenu des phrases, celles-ci devenant de plus en plus courtes et moins nombreuses. Les conversations deviennent pauvres, le sujet se contentant de répondre succinctement aux questions qu'on lui pose, sans jamais rebondir ou donner de détails.

Patients split-brain

On a vu dans l'extrait précédent que les lésions qui causent des troubles du langage sont surtout localisées dans l'hémisphère gauche, sauf chez quelques sujets qui semblent être à la répartition hémisphérique du langage ce que les gauchers sont à la préférence manuelle. Si ces observations sont importantes, elles ont été confirmées par d'autres études. En plus d'étudier les patients aphasiques, les chercheurs ont étudiés des patients dont le corps calleux est sectionné. Chez ces patients dits split-brain, les deux hémisphères ne peuvent plus communiquer, donnant naissance à des troubles assez saugrenus. Au niveau du langage, les troubles ne sont pas évidents, le sujet n'ayant pas tellement de troubles du langage ou de la mémoire. Mais si on présente les informations sur un seul hémisphère, les choses changent.

Expériences de Sperry

Les premières observations de patients split-brain, où le corps calleux est sectionné, ont été réalisées par Sperry dans les années 1960. Ces études présentaient un objet dans un hémichamp visuel : ainsi, c'est l'hémisphère contro-latéral qui reçoit l'information, et lui seul. La toute première expérience utilisait un flash lumineux dans un hémichamp visuel. Les sujets ne prétendaient avoir vu ce flash que quand celui-ci était présenté dans l'hémichamp droit. Par contre, les patients pouvaient pointer le doigt vers la direction du flash, quel que soit l'hémisphère concerné. D'autres expériences demandaient à un sujet de nommer un objet présenté dans un hémichamp visuel. Pour la grosse majorité des sujets, les objets doivent être présentés dans l'hémichamp visuel droit, sans quoi ils ne peuvent être nommés. Et c'est la même chose si le sujet doit toucher l'objet pour l'identifier, preuve que ce n'est pas la vision qui est en cause, ni le toucher. En somme, c'est l'hémisphère gauche qui semble prendre en charge le langage parlé. Pour vérifier cette hypothèse, les chercheurs ont demandé aux sujets d'utiliser l'objet présenté au lieu de le nommer (par exemple, écrire ou dessiner si l'objet présenté est un stylo). Dans ces conditions, les sujets réussissent quel que soit l'hémichamp visuel de présentation. Ce n'est donc pas la reconnaissance des objets qui latéralisée, mais le langage parlé. Mais certains sujets arrivent malgré tout à décrire l'objet de manière assez vague s'il est présenté sur l'hémisphère droit, alors qu'ils ont un hémisphère gauche dominant pour le langage : par exemple, ils diront "une chose ronde", au lieu de dire "ballon". Mais même ainsi, les tâches qui demandent de nommer un objet seront toujours nettement mieux réussies par l'hémisphère gauche. L'hémisphère

droit semble cependant avoir un léger avantage pour reconnaître des images, des pictogrammes, ou des visages.

Tachitoscope

Des expériences avec un tachistoscope, un instrument qui affiche une image sur un seul hémichamp visuel, ont confirmé les observations précédentes. Les expériences de stimulation d'un côté du cerveau, celles utilisées pour déterminer de quel côté sont gérés les sensations tactiles et la motricité, ont été une confirmation supplémentaire.

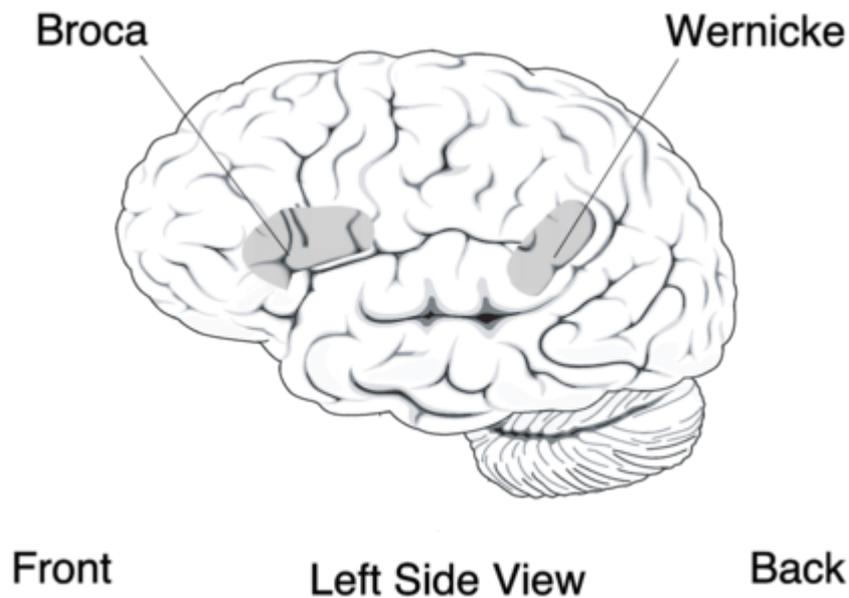
Test de Wada

Un dernier test expérimental de la latéralisation du langage est le test de Wada. Celui-ci consiste à injecter un anesthésiant (du sodium amytal) dans une artère qui n'irrigue qu'un seul hémisphère. Évidemment, ce test est risqué et sert à préparer des interventions chirurgicales lourdes, où l'on doit enlever un bout de cerveau (une tumeur, par exemple). Dans une étude de 1977, Brenda Milner utilisa ce test pour quantifier la corrélation entre latéralisation cérébrale du langage et préférence manuelle (droitier/gaucher). Les deux sont corrélés, même si beaucoup de gauchers ont un cerveau gauche pour le langage. Les résultats précis de l'étude sont :

- 98% des droitiers et 70% des gauchers ont une latéralisation à gauche pour le langage ;
- 2% des droitiers et 30% des gauchers ont une latéralisation à droite.

Qui fait quoi ?

Les anciennes théories sur le langage faisaient intervenir deux aires cérébrales bien précises : l'aire de Broca, et l'aire de Wernicke. L'aire de Broca était censée être l'aire de production du langage, des lésions dans cette aire causant de lourds déficits de production, mais pas de compréhension. L'aire de Wernicke était censé être celle de la compréhension du langage, vu que des lésions dans cette aire dégradent la capacité de compréhension mais laissent intact la production. Le faisceau arqué est censé conduire les informations de l'aire de Wernicke vers l'aire de Broca, des lésions de celui-ci causant des aphasies de conduction.



Les aires de Broca et de Wernicke.

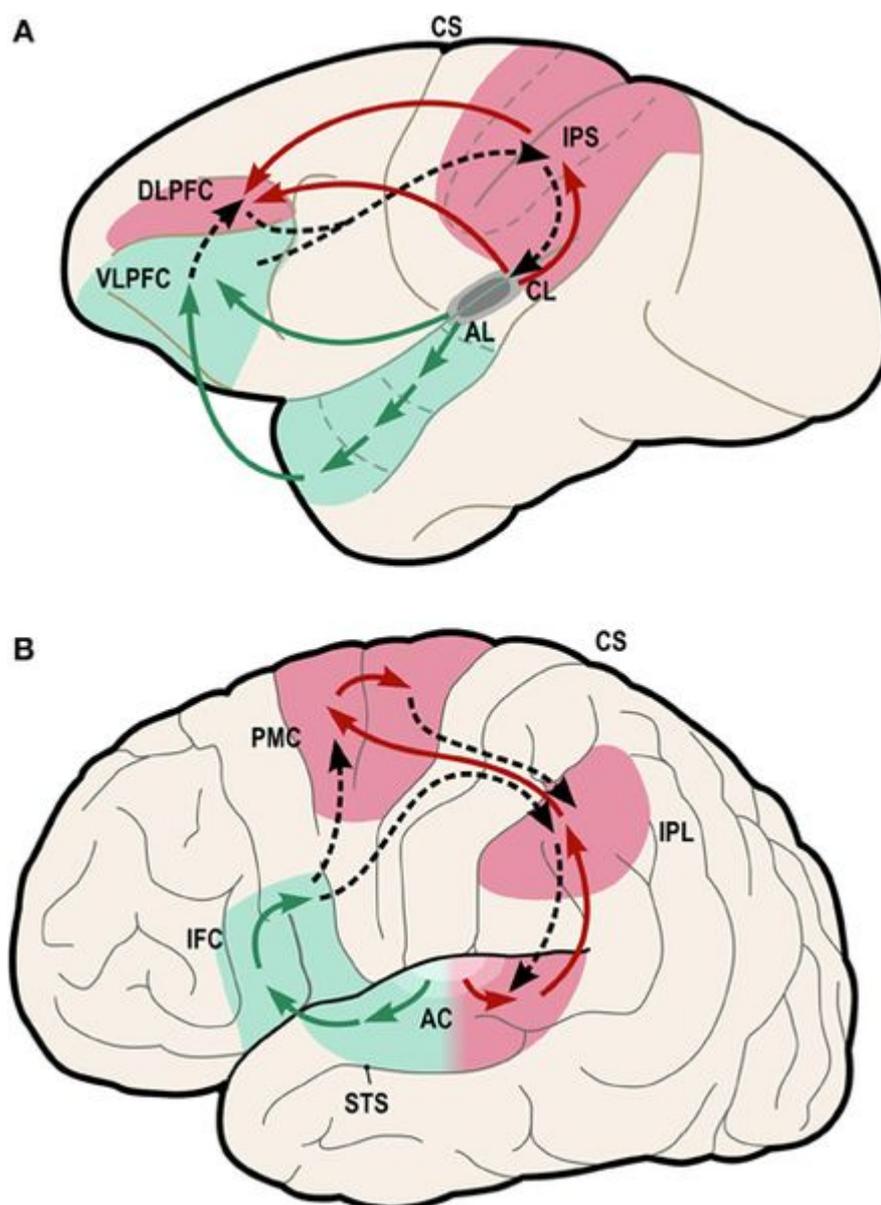
Mais de nos jours, on pense que c'est tout l'hémisphère gauche qui est en charge du langage. En effet, des lésions situées en-dehors des aires de Broca et de Wernicke causent d'importants déficits du langage, souvent irréversibles ou difficiles à compenser. Les aires du cerveau qui causent des aphasies ou des troubles du langage quand elles sont lésées sont localisées dans le lobe temporal, une partie du lobe frontal, une partie du lobe pariétal, et une partie du lobe occipital. Il semblerait que le lobe temporal soit celui qui mémorise les mots du langage, leur sens, leur orthographe, et leur prononciation : il est donc impliqué dans la compréhension. Par contre, le lobe frontal semble spécialisé dans la production du langage, avec notamment de quoi gérer la grammaire, la syntaxe, et de quoi commander les muscles qui nous permettent de parler.

Pour s'assurer des aires liées à la compréhension, certaines expériences d'imagerie médicale ont observé les aires qui s'activent chez un sujet qui entend une phrase intelligible (qui a un sens), comparé à l'activation produite par une phrase sans aucun sens. Dans les deux cas, le cortex auditif analyse le signal, et le transmet éventuellement aux autres aires situées à côté (donc, dans le lobe temporal). Si la phrase entendue a un sens, on observe une activation bien plus diffuse dans les lobes temporaux et frontaux, qui se propage dans deux grandes directions : une propagation vers le bas du cortex temporal qui déborde vers les lobes frontaux, et une activation qui se propage dans le cortex pariétal avant de revenir au cortex frontal.

A l'heure où j'écris ces lignes, les observations anatomiques semblent pouvoir confirmer cette propagation en deux voies. Une bonne partie de la littérature sur le sujet admet l'existence de deux voies entre le lobe temporal et le lobe frontal. Une première voie dite ventrale est une connexion directe, prenant en charge le lien entre la signification d'un mot et sa phonologie (prononciation et articulation). La seconde voie, la voie dorsale, traverse le cortex pariétal, et se charge surtout de l'intégration entre prononciation et articulation. Cette organisation semble aussi présente chez les primates non-humains.

Il est cependant certain que la grammaire et la syntaxe sont grandement latéralisées dans l'hémisphère gauche. Par contre, la prosodie est du domaine quasi-exclusif de l'hémisphère droit. Les deux hémisphères prennent une part des traitements sémantiques et peuvent mémoriser des mots et concepts, mais

l'hémisphère gauche a un avantage dans ce cas de figure. On peut cependant se demander comment cette latéralisation se développe. Il existe des patients nés sans corps calleux, qui ont appris à parler. Un exemple est celui du patient Kim Peek un autiste de haut niveau, capable de certaines formes de prouesses intellectuelles à la suite d'un accident vasculaire cérébral à la naissance. Chez ce patient, le langage parlé s'est développé dans les deux hémisphères. D'autres études ont observé le fonctionnement du cerveau de personnes bilingues. Les résultats sont controversés, mais il semblerait que la latéralisation hémisphérique se mette en place progressivement : on utilise les deux hémisphères pour les langages que l'on maîtrise mal, et uniquement l'hémisphère gauche pour le langage maternel ou des langages maîtrisés.



Model of dual-stream auditory processing in the primate brain, from Fnsys-08-00057-g004



Vous avez la permission de copier, distribuer et/ou modifier ce document selon les termes de la **licence de documentation libre GNU**, version 1.2 ou plus récente publiée par la Free Software Foundation ; sans sections inaltérables, sans texte de première page de couverture et sans texte de dernière page de couverture.

Récupérée de « https://fr.wikibooks.org/w/index.php?title=Neurosciences/Version_imprimable&oldid=577689 »

La dernière modification de cette page a été faite le 2 décembre 2017 à 19:30.

Les textes sont disponibles sous [licence Creative Commons attribution partage à l'identique](#) ; d'autres termes peuvent s'appliquer.

Voyez les [termes d'utilisation](#) pour plus de détails.