

1.

Physiologie des cellules excitables

A. Compartimentation et interactions cellulaires dans le tissu nerveux

Introduction

Originnaire du tube neural (figure 1), le tissu nerveux constitue un ensemble cellulaire organisé, le système nerveux. Il existe un système nerveux central (encéphale et moelle épinière) et un système nerveux périphérique (système nerveux somatique et système nerveux autonome, lui-même constitué des systèmes para- et orthosympathique).

À la suite des travaux fondamentaux de plusieurs neuroanatomistes célèbres tels que Ramon y Cajal, Virchow, Deiters et Golgi au cours du XIX^e siècle, la microscopie photonique, associée à des techniques spécifiques de coloration ou d'imprégnation (cf. 3^e partie « Entraînement », Sujet 19) a révélé dans le système nerveux central de nombreux types cellulaires neuronaux et non neuronaux. Toutes ces cellules sont issues de la couche germinative du tube neural, à l'exception des cellules de Schwann (cellules gliales du système nerveux périphérique issues des crêtes neurales comme les ganglions sympathiques et la médullo-surrénale) et de la microglie (issue de la moelle osseuse).

Nous présenterons dans une 1^{re} partie la spécificité structurale et fonctionnelle de chacun des éléments constitutifs du tissu nerveux (leur carte d'identité en quelque sorte). Nous montrerons dans une 2^e partie que tous ces éléments interagissent en permanence pour assurer à la fois le développement, le fonctionnement, la survie et la réparation de ce tissu.

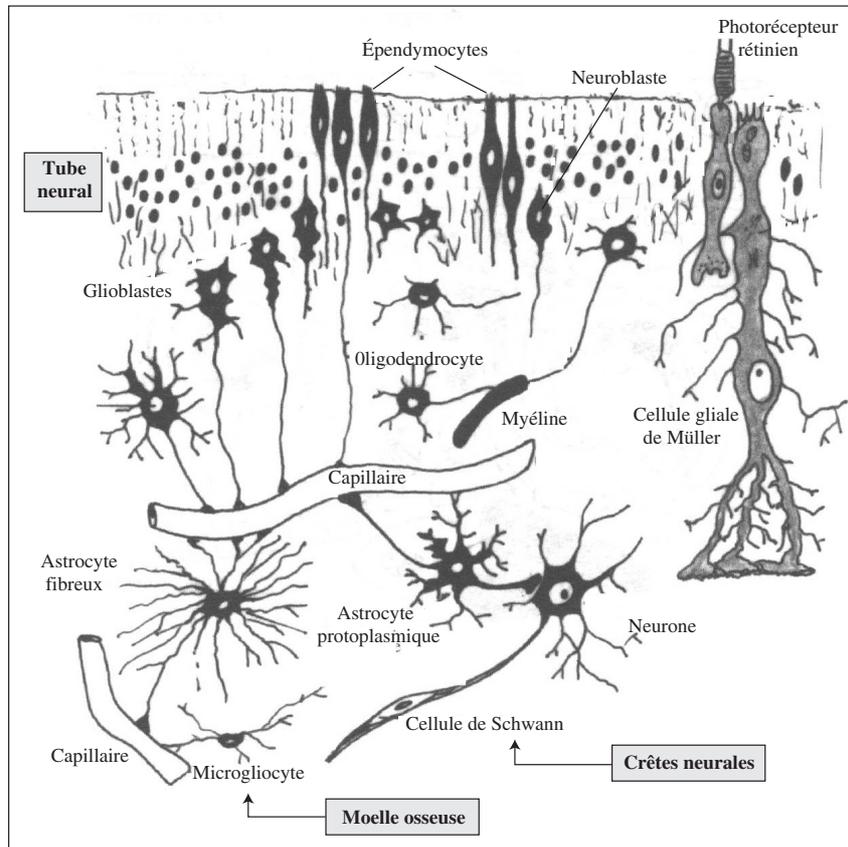


Figure 1. Origine des neurones et des cellules gliales du système nerveux central et périphérique.

Noter que les neurones et les cellules gliales formant les organes des sens sont aussi issus du tube neural (dans la rétine par exemple, cônes et bâtonnets, cellule bipolaire, cellule gliale de Müller...).

1. Les différents compartiments du tissu nerveux

1.1. Les compartiments sanguin et extracellulaire

1.1.1. Les caractéristiques structurales

◆ Endothélium et barrière hémato-encéphalique (BEE)

Les artérioles issues des artères de la base du cerveau s'enfoncent dans le tissu cérébral, perpendiculairement à sa surface. Elles ont la structure classique des arté-

rioles (de l'extérieur vers l'intérieur : adventice + média + intima ou endothélium). La média est formée de fibres musculaires lisses innervées. Les artéoles se ramifient en capillaires, après disparition des 2 zones périphériques. Les cellules de l'endothélium sont jointives (jonctions serrées ou *tigh junctions*) et constituent donc une barrière anatomique pour les particules de taille supérieure à 10 nm environ (figure 2). Cet épithélium possède aussi une perméabilité sélective liée à des systèmes de transport membranaire et contribue ainsi à l'élaboration du liquide extracellulaire (LEC). Par ailleurs, l'astroglie périvasculaire participe activement au fonctionnement de cette barrière (voir ci-après).

◆ Plexus choroïde, épendyme et barrière hémato-liquidienne (BEL)

Le plexus choroïde est une structure épithéliale particulière tapissant le toit de chaque ventricule. Contrairement aux capillaires irriguant le tissu nerveux, les capillaires des plexus sont ouverts et laissent donc passer le plasma dans l'espace extracellulaire (figure 2). En revanche, les cellules constituant l'épithélium du plexus choroïde sont associées par des jonctions serrées. Comme pour l'endothélium du parenchyme nerveux, le plexus choroïde (dont le fonctionnement s'apparente à celui du néphron) élabore, par perméabilité sélective, le liquide remplissant les cavités ventriculaires (le liquide céphalo-rachidien ou LCR ; tableau 1). L'astroglie subépendymaire contribue également à la formation du LCR (voir ci-après). Les cellules épendymaires qui forment la paroi des ventricules (canal de l'épendyme) présentant des jonctions ouvertes, le LCR circule librement et se mélange au LEC pour n'en faire qu'un (figure 2).

1.1.2. Les caractéristiques fonctionnelles

◆ Contrôle nerveux de la vasomotricité

Les vaisseaux pie-mériens de diamètre $> 50 \mu\text{m}$ sont innervés par des efférences cholinergiques en provenance du système nerveux autonome, tandis que les vaisseaux de diamètre $< 50 \mu\text{m}$ sont innervés par des neurones cholinergiques intracérébraux (figure 3A). En fait, dans le tissu nerveux, les terminaisons cholinergiques sont présentes à la fois sur les muscles lisses, sur l'endothélium et sur l'astroglie périvasculaire (figure 3B). L'acétylcholine libérée par la terminaison se lie à des récepteurs de type muscarinique présents sur l'endothélium. Ces récepteurs sont couplés à un système de transduction membranaire (protéines G + phospholipase C) générant l'inositol 3-phosphate (IP3). Ce second messager entraîne une augmentation de la concentration en Ca^{2+} cytosolique, à l'origine d'une stimulation de la NO synthase (NO = monoxyde d'azote). Ce gaz diffuse jusqu'aux fibres musculaires lisses et exerce son effet relaxant vasodilatateur (figure 3C). Les astrocytes périvasculaires contribuent aussi à cette régulation (figure 3B ; voir ci-après). Un effet vasodilatateur direct de l'acétylcholine se surajoute vraisemblablement aux mécanismes précédents (figure 3).

Une vasodilatation exacerbée peut conduire à la migraine que l'on peut traiter par des vasoconstricteurs (voir encart 1).

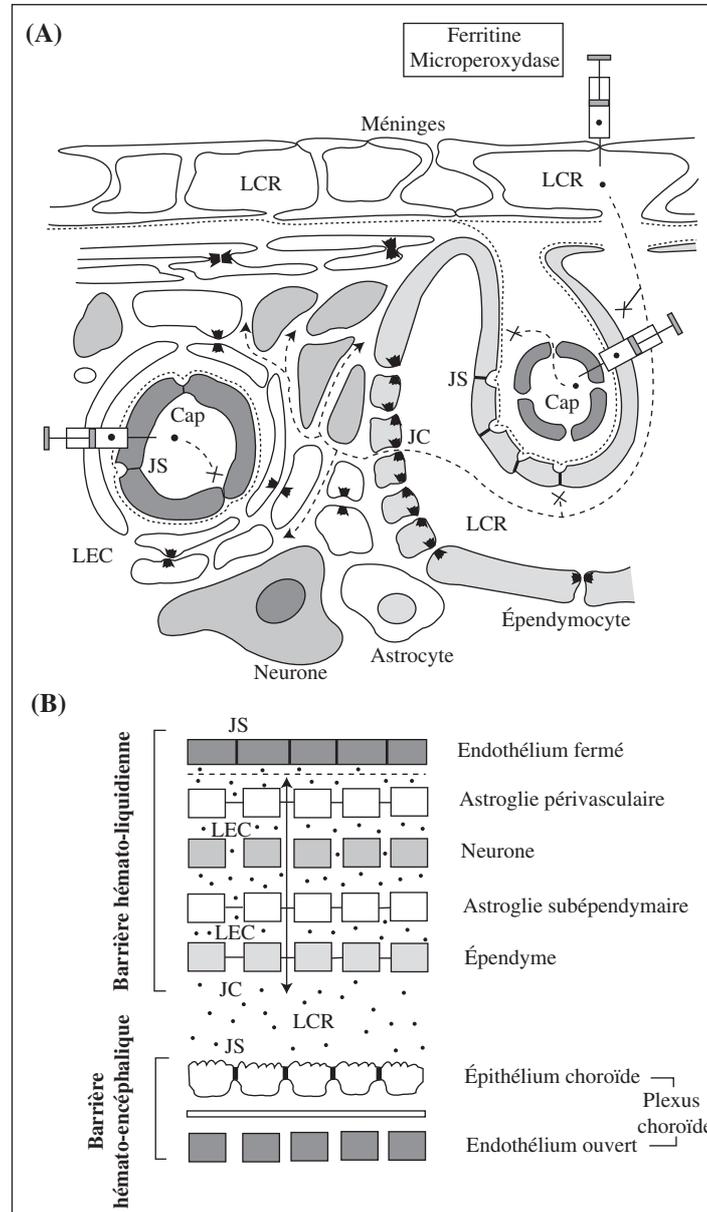


Figure 2. Les barrières hémato-encéphalique et hémato-liquidienne.

(A) Représentation semi-schématique des différents compartiments cellulaires et liquidiens du tissu nerveux. Notez que, lorsqu'ils sont introduits dans les capillaires du parenchyme nerveux, des marqueurs de taille tels que la ferritine ou la microperoxydase n'en sortent pas. Par contre, injectés sous les méninges, on les retrouve dans tous les liquides extracellulaires, sauf dans le sang (cf. 3^e partie « Entraînement », sujet 19).

(B) Représentation schématique des 2 barrières. LEC : liquide extracellulaire ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; JC : jonction communicante ; JS : jonction serrée.

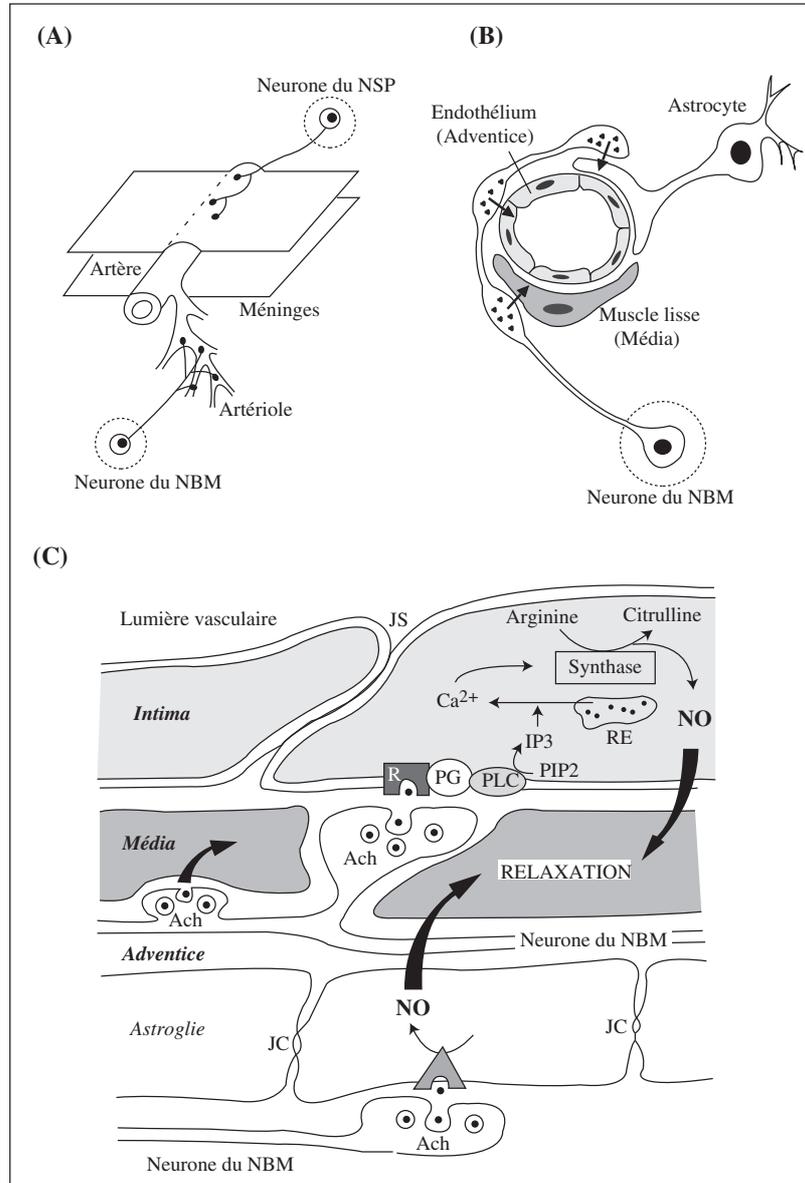


Figure 3. La régulation cholinergique muscarinique de la vasomotricité cérébrale.

(A) L'innervation des vaisseaux cérébraux ;

(B) Les terminaisons cholinergiques dans le tissu nerveux ;

(C) La vasodilatation est régulée par 3 processus complémentaires : (1) innervation directe des muscles lisses, (2) production de monoxyde d'azote (NO) relaxant par l'endothélium et (3) par les astrocytes périvasculaires. Noter que le NO est un gaz pouvant diffuser et agir jusqu'à 100 nm de distance. Ach : acétylcholine ; IP3 : inositol 3-phosphate ; JC : jonction communicante ; JS : jonction serrée ; PG : protéines G ; NBM : Noyau Basalis de Meynert ; NSP : Noyau Sphéno Palatin ; PLC : phospholipase C ; PIP2 : phosphoinositol 2-phosphate ; R : récepteur ; RE : réticulum endoplasmique.

| Substances | Plasma | LCR |
|---|--------|-----|
| Na ⁺ | 145 | 150 |
| K ⁺ | 5 | 3 |
| Ca ²⁺ | 5 | 2,5 |
| Cl ⁻ | 118 | 125 |
| HCO ₃ ⁻ (mEq.l ⁻¹) | 27 | 21 |
| Protéines | 7000 | 20 |
| Glucose (mg.100ml ⁻¹) | 95 | 60 |

Tableau 1. Comparaison de la composition chimique du plasma et du liquide céphalorachidien (LCR).

Noter que la faible concentration en protéines dans le LCR est due à la présence de jonctions serrées, tandis que la différence de concentration de certains solutés est associée à un transport transmembranaire différentiel.

| | Débit sanguin (ml.100g ⁻¹ .mn ⁻¹) | Consommation O ₂ (ml.100g ⁻¹ .mn ⁻¹) | % du total | |
|-------------------|---|---|-----------------|----------------|
| | | | Débit cardiaque | O ₂ |
| Cerveau | 54 | 3,3 | 14 | 18,4 |
| Foie | 57 | 2,2 | 27,6 | 20,4 |
| Reins | 420 | 6 | 23,3 | 7,2 |
| Cœur | 84 | 9,7 | 4,7 | 11,6 |
| Peau | 12,8 | 0,3 | 8,6 | 4,8 |
| Muscles | 2,7 | 0,2 | 5,6 | 20 |
| Autres | 1,4 | 0,2 | 6,2 | 17,6 |
| RANG (Cerveau) | 4 | 3 | 4 | 3 |

Tableau 2. Comparaison du débit sanguin et de la consommation en O₂ dans différents tissus.

◆ Activité enzymatique de la barrière

Les cellules endothéliales du tissu nerveux sont riches en enzymes, dont certaines sont peu ou pas représentées dans les capillaires non nerveux : GABA transaminase, dopa décarboxylase et pseudocholinestérases. Ces enzymes sont aussi présentes dans les épendymocytes. Grâce à cet équipement enzymatique spécifique, capillaires et épendymocytes participent à la régulation du métabolisme des neurotransmetteurs (GABA, catécholamines et acétylcholine) et, particulièrement, peuvent jouer un rôle protecteur face à un éventuel apport exogène.

◆ Transport des gaz, ions et solutés organiques

O₂ et CO₂ diffusent librement à travers l'endothélium selon leur gradient de pression partielle (figure 4). La substance grise consomme 90 % de l'O₂, alors qu'elle ne représente environ 40 % du poids du cerveau. Cette consommation peut

augmenter de 15 à 20 %, essentiellement dans la substance grise, sous l'effet d'une forte activité intellectuelle. Elle varie en fonction des phases du sommeil (diminution en sommeil lent, augmentation en sommeil paradoxal). Elle diminue avec l'âge. Les particularités du débit sanguin et de la consommation d'O₂ du cerveau sont comparées à celles des autres tissus dans le tableau 1.

Les corps cétoniques, produits par le foie à partir des acides gras issus de la lipolyse (que le tissu nerveux, contrairement au muscle, ne peut consommer directement, en cas de jeûne par exemple), pénètrent facilement par liposolubilité. Pour la même raison, les anesthésiques diffusent aisément. Malheureusement, et toujours à cause de leur liposolubilité, l'alcool et la nicotine traversent aussi l'endothélium (figure 4).

Le glucose est le métabolite énergétique de prédilection pour le tissu nerveux (production d'ATP pour le fonctionnement de l'ATPase Na⁺/K⁺ des neurones en particulier). Il traverse l'endothélium par un mécanisme de transport facilité stéréospécifique bidirectionnel (figure 4 ; tableau 3).

Les aminoacides nécessaires au renouvellement des protéines de structure et à la synthèse de certains neurotransmetteurs sont également transportés selon un mode facilité (figure 4 ; tableau 3). Il existe 2 types de transport. Le type A est ainsi désigné parce qu'il permet le transfert unidirectionnel (du tissu nerveux vers le sang) de l'alanine et des acides aminés neutres de petites tailles (plusieurs d'entre eux sont des neurotransmetteurs : glutamate, aspartate). Le système L est responsable du transport bidirectionnel de la leucine et des acides aminés neutres de grande taille. Le système A est couplé au fonctionnement d'une ATPase Na⁺/K⁺, beaucoup plus abondante que dans les capillaires non nerveux. Son rôle est d'extraire en permanence du milieu extracellulaire le K⁺ provenant de l'activité neuronale (figure 5B). Les astrocytes participent aussi à cette régulation (voir ci-après).

Compte tenu de l'importance des ions H⁺ du LCR dans l'excitabilité des centres respiratoires bulbaires, il existe dans l'endothélium une pompe unidirectionnelle qui les maintient à une concentration très faible dans le liquide extracellulaire (figure 4).

Conclusion

Les barrières hémato-encéphalique et hémato-liquidienne sont sélectives. Elles maintiennent l'homéostasie des compartiments extracellulaires, indispensable au bon fonctionnement du parenchyme nerveux en contrôlant le transfert des solutés ioniques et organiques indispensables, tout en empêchant l'entrée ou en dégradant les substances indésirables.

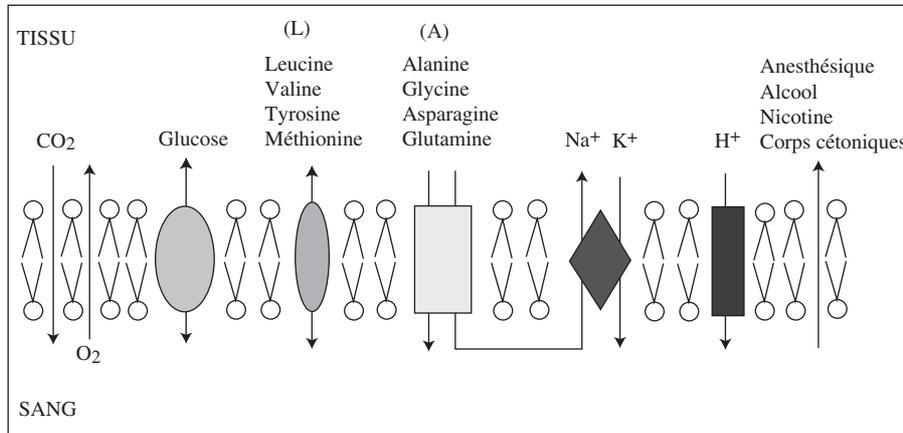


Figure 4. Diffusion, transport actif et facilité à travers l'endothélium des capillaires cérébraux.

| Substrat | Km (mM) | Ki (mM) |
|-----------------|---------|---------|
| D-glucose | 10 | - |
| D-mannose | 22 | 21 |
| D-galactose | 42 | 40 |
| 2-désoxyglucose | 10 | 5 |
| Lysine | 0,10 | |
| Phénylalanine | 0,12 | |
| Leucine | 0,15 | |
| Tyrosine | 0,16 | |
| Dopamine | 0,50 | |
| Tryptophane | 0,19 | |
| Sérotonine | 0,78 | |

Tableau 3. Le transport sélectif des hexoses et des acides aminés dans le cerveau.

Noter que plus la constante de Michaelis (K_m) est faible, plus l'affinité du transporteur pour son ligand est forte. Mannose et galactose sont moins bien transférés et, de plus, ils sont compétitifs du glucose vis-à-vis de son transporteur spécifique (K_i : constante d'inhibition). Le 2-désoxy-D-glucose est un outil d'exploration fonctionnelle du tissu nerveux (cf. 3^e partie « Entraînement », sujet 19). En effet, il présente 3 avantages : (1) il est transporté avec la même efficacité que le glucose (même K_m), (2) il n'est pas compétitif (K_i faible), (3) il n'est pas métabolisé en fructose-6-phosphate de sorte que, lorsqu'il est marqué par la radioactivité et injecté dans l'organisme, il permet de cartographier par autoradiographie les aires du cerveau qui l'utilisent et donc qui fonctionnent au moment de l'injection, dans le cadre d'une activité motrice ou intellectuelle particulière. Noter aussi que le transport de 2 neurotransmetteurs, la dopamine et de la sérotonine, est moins efficace que celui de leurs précurseurs, respectivement la tyrosine et le tryptophane, le tissu contrôlant ainsi ses propres besoins.