

PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX

PARTIE 3 : ELECTROPHYSIOLOGIE

I. PROPRIETES ELÉCTRIQUES DES NEURONE

La membrane cellulaire joue un rôle essentiel dans les deux formes principales de transmission de l'information.

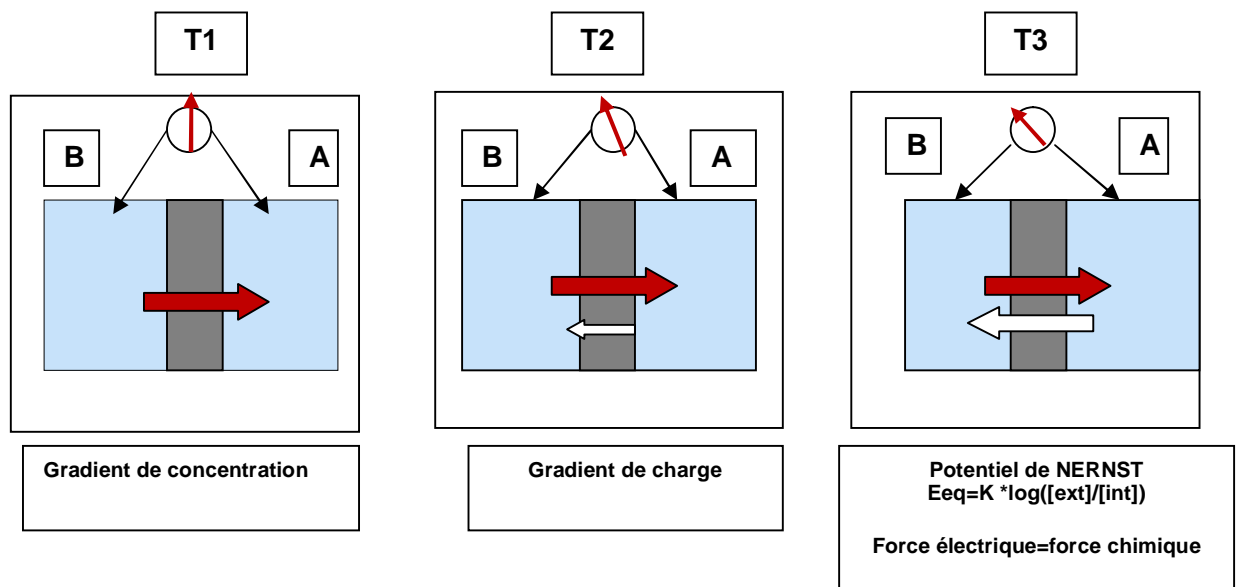
Le neurone, comme n'importe quelle autre cellule de l'organisme, possède au repos une charge électrique opposée de part et d'autre de la membrane cellulaire (négative à l'intérieur et positive à l'extérieur) ce fait est due à la différence de concentration en ions (surtout Na⁺ et K⁺), différence entretenue grâce à une pompe à sodium.

On dit que la membrane est polarisée: c'est le potentiel transmembranaire de repos (d.d.p ou différence de potentiel de repos) qui est de -70 mv

A. THEORIE IONIQUE DU POTENTIEL DE MEMBRANE

FONCTIONNEMENT DU NEURONE

POTENTIEL D'EQUILIBRE D'UN ION



Pour mieux comprendre l'origine de la ddp existant entre l'intérieur et l'extérieur d'une cellule excitable au repos, on va prendre l'exemple suivant :

Soient deux compartiments A et B séparés par une membrane. Le compartiment A contient 4 mM de KCl et le compartiment B en contient 120 mM. Un voltmètre relié aux deux compartiments permet de mesurer la ddp entre les deux compartiments (figure).

On considère que la membrane est perméable uniquement au K⁺. Celui-ci diffuse alors du compartiment B vers le compartiment A selon son gradient de concentration. Le Cl ne pouvant pas traverser la membrane, une charge positive nette s'accumule du côté droit et une charge négative nette du côté gauche. Cette séparation de charge de part et d'autre de la membrane produit un gradient électrique. Le passage continu des ions K⁺ rend le compartiment A progressivement plus positif que le compartiment B et crée ainsi un gradient électrique qui tend alors à favoriser le mouvement en sens inverse des ions K⁺ . Ces derniers se déplacent dans le sens du gradient électrique du compartiment A vers le compartiment B. Lorsque le flux des ions K⁺ qui se déplacent selon le gradient de concentration (B vers A) est égale au flux de K⁺ qui diffusent dans le sens du gradient électrique (A vers B), il se produit un état d'équilibre. A cet état le gradient chimique et le gradient électrique sont égaux. La ddp mesurée à l'état d'équilibre, pour un ion donné, est nommée potentiel d'équilibre de cet ion. Le potentiel d'équilibre d'un ion correspond donc au gradient électrique qui, s'opposant au gradient chimique, permet de maintenir l'état d'équilibre. Il est donné par l'équation de Nernst:

$$E_K = (RT/zF) \times \ln ([K]_{\text{ext}}/[K]_{\text{int}})$$

E_K = potentiel d'équilibre de l'ion K⁺ mesuré en Volts

R = constante des gaz parfaits (8,28 J/mol/°K)

T = température absolue en °K (273 + température en °C)

F = constante de Faraday (96000 Coulombs)

z = valence de l'ion

[K]_{ext} et [K]_{int} représentent respectivement les concentrations de K⁺ à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule.

B. POTENTIEL TRANSMEMBRANAIRE DE REPOS

Si la membrane était perméable uniquement à un seul ion, alors son potentiel de repos serait égal au potentiel d'équilibre de cet ion. Cependant, la membrane de l'axone est perméable à plusieurs ions (Na, K et Cl). Son potentiel dépend alors des potentiels d'équilibre de chaque ion et de la perméabilité relative de la membrane à ces ions. L'équation de **Nernst** qui ne s'applique qu'à un seul ion ne permet pas de calculer le potentiel de membrane au repos. C'est pourquoi on utilise une autre équation, l'équation de **Goldman** qui tient compte des perméabilités relatives de la membrane aux différents ions :

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Na} [Na]_i + P_K [K]_i + P_{Cl} [Cl]_e}{P_{Na} [Na]_e + P_K [K]_e + P_{Cl} [Cl]_i}$$

P : représente la perméabilité

1. MESURE DU POTENTIEL DE MEMBRANE

Le potentiel membranaire peut être mesuré à l'aide de deux électrodes. L'une d'elles est une microélectrode de verre remplie d'une solution conductrice et dont la pointe ne mesure que quelques micromètres. Cette microélectrode est connectée par l'intermédiaire d'un adaptateur d'impédance à l'une des entrées d'un oscilloscope. L'autre entrée de l'oscilloscope est reliée à une électrode de référence située dans le milieu extracellulaire. L'oscilloscope enregistre alors une ddp existant entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Cette ddp représente le potentiel de membrane. Lorsque la microélectrode est placée à l'extérieur de la cellule, la ddp enregistrée est nulle. Par contre, au moment où elle pénètre dans la cellule, l'oscilloscope enregistre une ddp entre l'intérieur et l'extérieur de la fibre, l'intérieur étant négatif par rapport à l'extérieur (figure 3B). Cette ddp représente le potentiel de repos (E_r), elle est d'environ -70 mV .

2. ORIGINE DU POTENTIEL DE REPOS

Des études sur la perméabilité de la membrane ont montré qu'au repos la membrane est perméable aussi bien au K^+ qu'au Na^+ et Cl^- , mais elle est 50 à 75 fois plus perméable au K^+ qu'elle ne l'est au Na^+ et au Cl^- . Ceci entraîne que le K^+ est l'ion qui participe le plus dans l'établissement de E_r et par conséquent le potentiel de repos (E_r) est proche du potentiel d'équilibre de l'ion K^+ (E_K). Le E_r est influencé par la concentration des ions K^+ à l'extérieur de la fibre. Toute modification de cette concentration va modifier le E_r . Pour maintenir les gradients de concentration entre l'intérieur et l'extérieur de l'axone, il existe un mécanisme de transport actif qui utilise l'énergie. Ce mécanisme de transport est appelé pompe Na/K . Il s'agit d'un transport actif primaire qui fait sortir 3 Na^+ et fait entrer 2 K^+ . L'énergie nécessaire pour ce transport est fournie par l'hydrolyse de l'ATP.

3. MISE EN EVIDENCE ET MESURE DU POTENTIEL DE REPOS

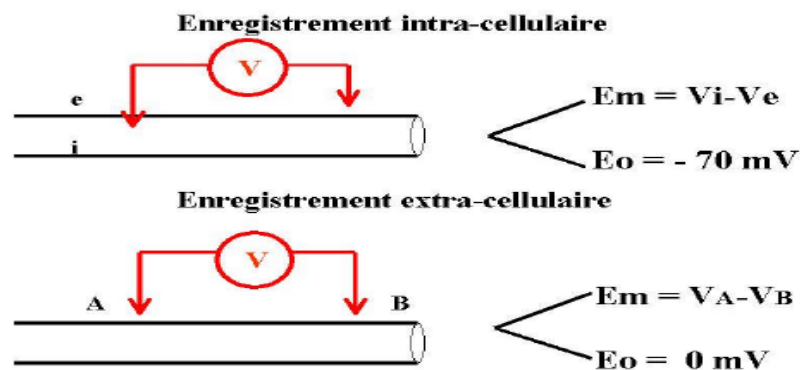
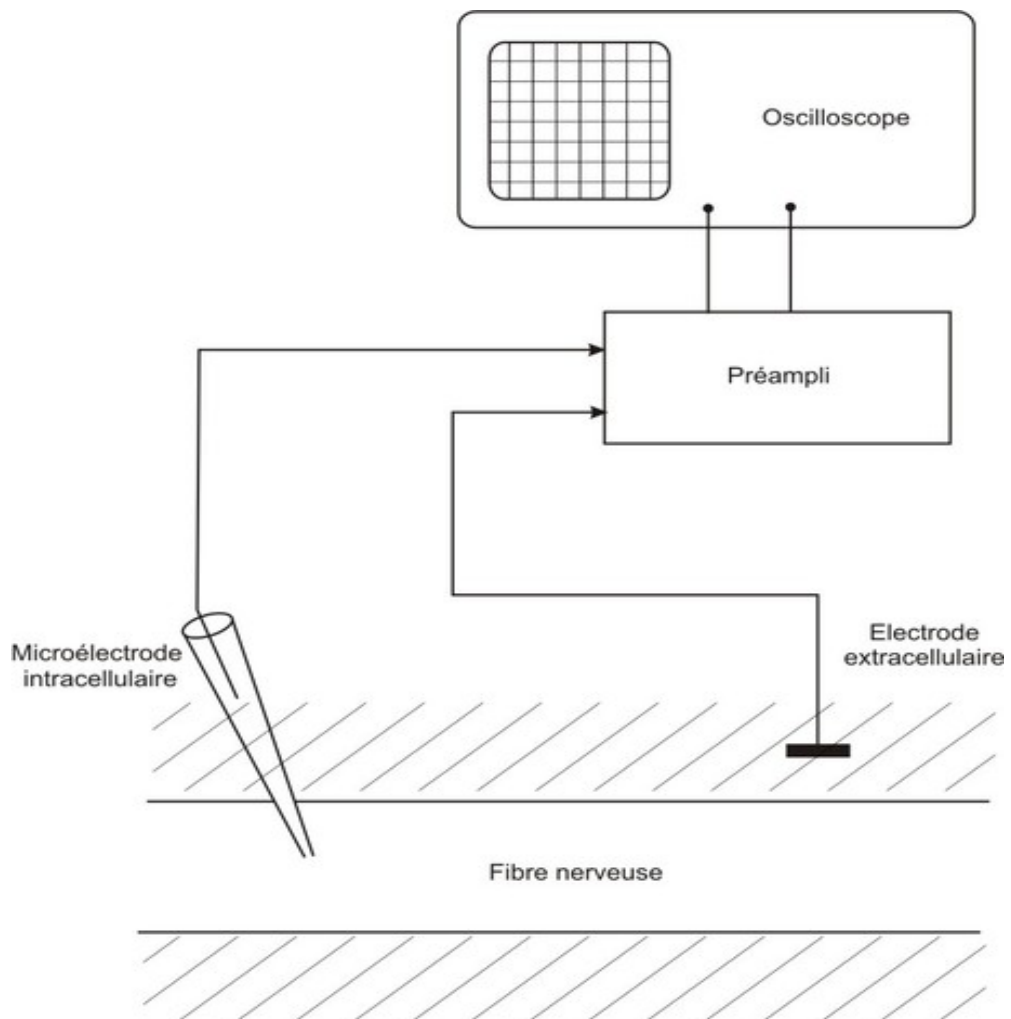
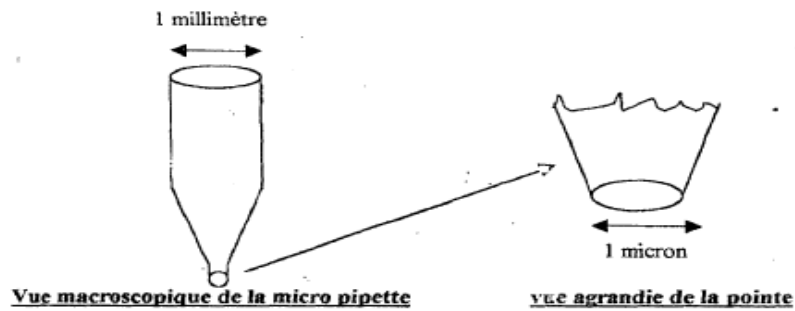


Fig : **Méthode d'enregistrement**

- Le potentiel de repos a été ainsi mesuré pour la première fois en 1939 dans "axone géant de Calmar".
- Le but étant d'enregistrer la différence de potentiel qui existe de part et d'autre de la membrane (PM), il est donc nécessaire d'enregistrer et de comparer les valeurs des potentiels intracellulaire et extracellulaire. C'est là toute la difficulté car s'il est relativement aisé d'effectuer une mesure à l'extérieur de la cellule au moyen d'une électrode (fil métallique relié à un appareil enregistreur), la mesure à l'intérieur de la cellule pose de nombreux problèmes techniques qui ne furent réellement résolus qu'en 1949 avec l'invention de la **microélectrode**. C'est pourquoi beaucoup de travaux furent d'abord effectués sur un nerf que l'on écrasait à une extrémité pour se placer en conditions intracellulaires artificielles ou sur l'axone amyélinique géant de calmar, un axone situé dans le manteau de l'animal qui présente la particularité de résulter de la fusion de plusieurs axones (parfois plusieurs centaines) et d'être visible à l'œil nu – les plus gros atteignant un diamètre proche du millimètre.
- La microélectrode permet de se placer à l'intérieur de la cellule sans déchirer sa membrane et évite ainsi tout court circuit entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire, ce qui aurait pour

- effet d'annuler la différence de potentiel entre les deux compartiments. Constituée d'un petit tube de verre extrêmement effilé dont le diamètre d'ouverture à la pointe est inférieur à $0,1 \mu\text{m}$ (les premières faisaient $0,5 \mu\text{m}$), elle est remplie d'une solution conductrice de chlorure de potassium trois fois molaire (KCl 3M) dans laquelle est plongé un fil métallique assurant la liaison avec la chaîne d'enregistrement. Le signal n'excédant pas quelques dizaines de millivolts, il est ensuite amplifié par un préamplificateur puis envoyé vers un oscilloscope, dispositif qui présente l'avantage de le visualiser et de le quantifier tout en suivant son évolution dans le temps, ce que ne permettrait pas un simple appareil de mesure de type voltmètre.
- Lorsque les fibres nerveuses ont un petit diamètre, on utilise une micro-pipette. Cette micro-pipette est un tube capillaire en pyrex qui est étiré après chauffage pour donner une pointe de 1 micron de diamètre.



La plupart des neurones ont un potentiel membranaire de repos qui varie entre -60 et -70 millivolts, l'intérieur de la cellule est négatif par rapport à son extérieur, comme une pile électrique. La membrane présente donc deux (02) pôles: elle est dite polarisée au repos.

Un signal nerveux est la conséquence d'une modification de ce potentiel de repos qui devient un potentiel d'action.

C. LE POTENTIEL D'ACTION

1. DÉFINITION

L'élément de base de la **transmission** d'information au niveau du neurone est une brève impulsion électrique qui traverse l'axone appelée : «potentiel d'action» : Il s'agit d'une inversion temporaire du potentiel de membrane survenant lorsque la membrane devient brutalement perméable aux ions Na⁺ puis aux ions K⁺

Le processus donnant naissance au potentiel d'action est appelé « dépolarisation» (le potentiel passe de -70mv à + 50mv)

Puis, au bout d'environ une milliseconde, l'équilibre ionique se restitue et le potentiel de repos est retrouvé.

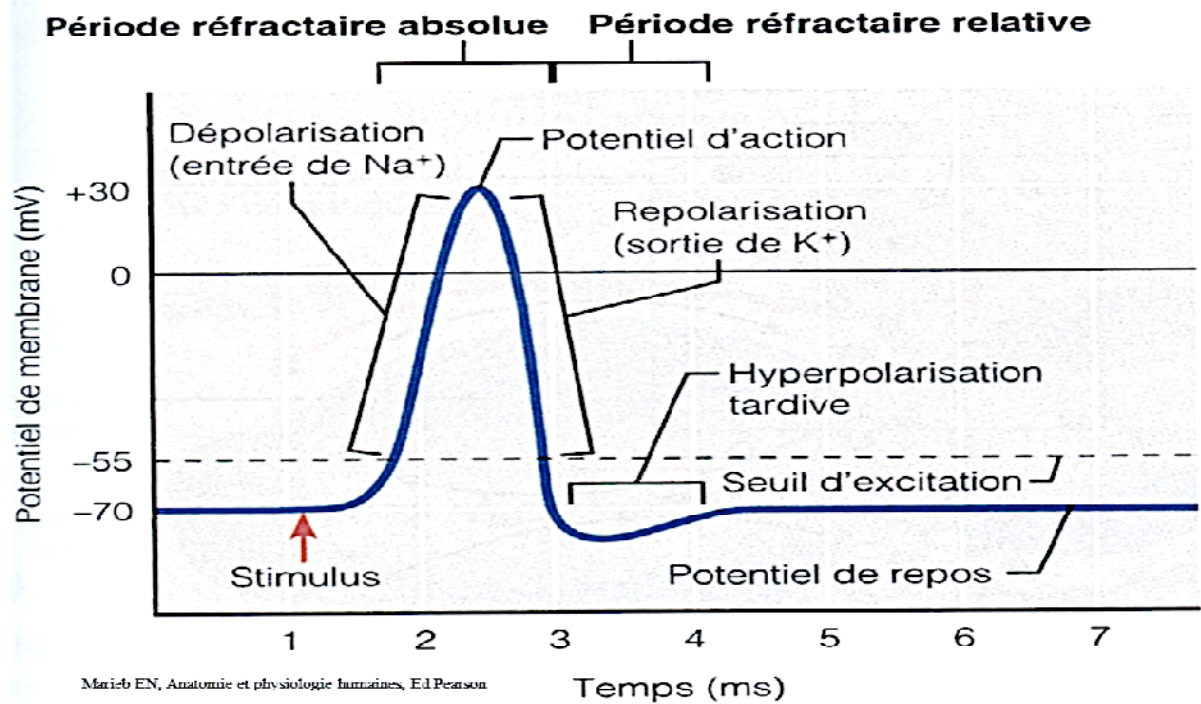
Remarque: A l'inverse, une augmentation du potentiel de repos (par exemple de -70mv à -90mv) réalise une hyperpolarisation.

Une dépolarisation augmente la capacité d'une cellule à générer un potentiel d'action si cette dépolarisation atteint un certain seuil elle est donc excitatrice: par contre l'hyperpolarisation diminue cette capacité et est donc inhibitrice.

Ce potentiel, qui correspond à une modification temporaire de la polarité membranaire comprend trois phases :

- une première phase de dépolarisation extrêmement brève puisqu'elle ne dure qu'une fraction de milliseconde et qui se traduit par une brusque inversion du potentiel de membrane (on passe en moyenne de - 60 mV à + 40 mV) ;
- une seconde phase de repolarisation un peu plus lente qui permet au potentiel de membrane de revenir à son niveau de repos ;
- une troisième phase de post-hyperpolarisation encore plus lente (plusieurs millisecondes) et de très faible amplitude pendant laquelle les concentrations ioniques intracellulaires retrouvent leurs valeurs initiales.

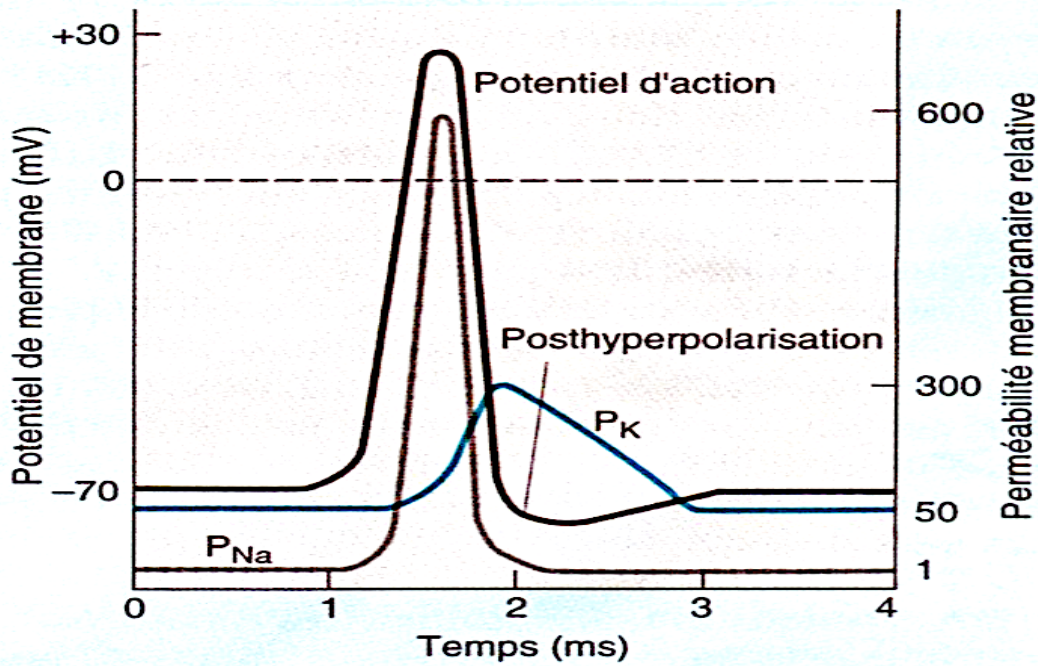
Ce sont en effet des mouvements de sodium et de potassium qui sont à l'origine des différentes phases du potentiel d'action.



- Au repos, la perméabilité membranaire au sodium (P_{Na}) est très faible car la plupart des canaux au sodium sont fermés. Or, ces canaux étant sensibles au potentiel de membrane (on dit qu'ils sont électrodépendants ou voltage-dépendants), une légère dépolarisation suffit à provoquer leur ouverture. Les ions sodium rentrent alors massivement dans la cellule en raison de leur gradient de concentration et de leur gradient électrique ce qui augmente la dépolarisation et finit par inverser le potentiel de membrane qui atteint une valeur d'environ + 40 mV.
- Cette forte dépolarisation finit par inactiver les canaux au sodium mais induit l'ouverture de canaux au potassium, également électrodépendants, ce qui a pour effet d'augmenter la perméabilité au potassium (P_K). Les ions potassium, beaucoup plus nombreux à l'intérieur qu'à l'extérieur, quittent alors la cellule en masse et permettent au potentiel de membrane de retrouver sa valeur initiale.
- Toutefois les canaux au potassium n'étant pas immédiatement inactivés au moment où la fibre retrouve son potentiel de repos, les ions potassium continuent à quitter la cellule et provoquent ainsi une légère hyperpolarisation, le temps que la perméabilité au potassium retrouve sa valeur de repos. Dans le même temps, la pompe Na-K s'active et expulse le sodium entré pendant la phase de dépolarisation.

La preuve en fut apportée en utilisant deux drogues spécifiques, l'une bloquant sélectivement les canaux au sodium, l'autre ceux au potassium.

- En ajoutant à la préparation de la tétradotoxine ou **TTX** (une toxine isolée du foie et des ovaires de certains poissons de l'ordre des Tétraodontiformes vivant dans les mers chaudes asiatiques, comme le fameux fugu japonais), le potentiel d'action n'apparaît pas. La TTX présente en effet la particularité de bloquer les canaux au sodium et empêche ainsi toute dépolarisation.
- Inversement, en ajoutant du tétraéthylammonium ou **TEA** (un ammonium quaternaire) à la préparation, une fois la fibre dépolarisée, la repolarisation apparaît beaucoup plus tardivement. Cela est dû au fait que le TEA bloquant les canaux au potassium, il faut attendre que les canaux au sodium soient complètement inactivés et que la pompe Na-K ait rétabli les concentrations initiales pour que la fibre se repolarise.



2. TECHNIQUES DE STIMULATION ET D'ENREGISTREMENT DU POTENTIEL D'ACTION

Une fibre nerveuse peut être excitée de deux (02) manières très différentes; ou bien l'excitation est naturelle, dans ce cas le potentiel d'action naît par suite de mise en jeu de phénomènes siégeant dans les structures d'où provient la fibre (structures centrales ou organes de sens); ou bien l'excitation est artificielle et dans ce cas les stimuli peuvent être de nature variée : mécanique, chimique, thermique ou électrique.

Le courant **électrique** est un agent idéal car :

- Facile à produire
- Facile à mesurer
- Engendre des réponses reproductibles
- Ne lèse pas la préparation
- N'est pas couteux.

Technique de stimulation électrique:

Le plus simple, des stimulateurs électriques, est constitué:

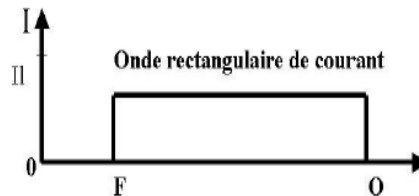
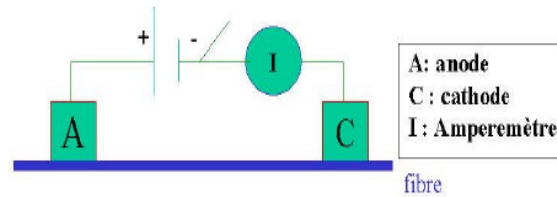
- D'une source de courant continu relié à deux (02) électrodes (cathode et anode) mises au contact de la préparation à étudier (fibre nerveuse)
- Un circuit comprenant une clé à deux (02) positions:
 - ✓ Circuit ouvert (O) le courant ne passe pas.
 - ✓ Circuit fermé (F) le courant passe.

Ce dispositif permet de délivrer à la fibre une onde rectangulaire de courant dont l'intensité (I) est mesurée par un ampèremètre (A).

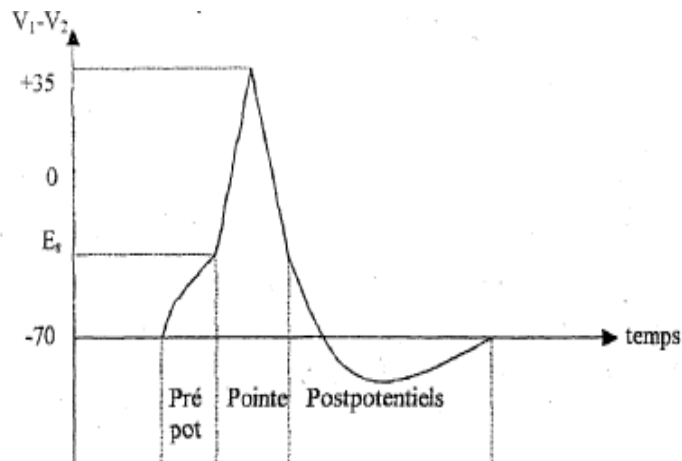
Les paramètres du courant **imposé** sont :

- Son intensité
- Sa durée
- Sa vitesse d'installation
- Sa fréquence

Le Circuit de Stimulation Electrique



3. LES DIFFERENTES PHASES DU POTENTIEL D'ACTION :

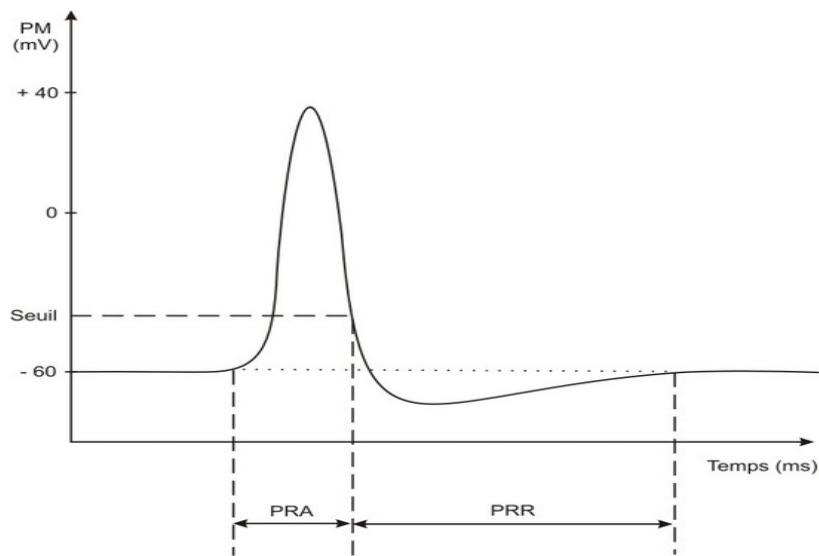


- **Le prépotentiel** (electrotonus ou potentiel electotonique) est l'ensemble des modifications du potentiel de membrane précédant la pointe. Le pré potentiel est un phénomène:
 - ✓ Sans seuil discernable
 - ✓ Localisé
 - ✓ Progressif en fonction de l'intensité du courant électrique (gradué ou graduable)
 - **Le potentiel d'action**
 - ✓ obéit à la loi du tout ou rien.
 - ✓ Propagé ; l'intensité du potentiel d'action ne s'amenuise pas avec sa propagation.
 - ✓ L'intensité (et la durée) du stimulus est codée par la fréquence en PA (en Hertz)
- ✚ La pointe est le seul phénomène propagé du potentiel d'action (appelée aussi «SPIKE»); elle correspond à une très importante et transitoire variation du potentiel de membrane dont elle modifie brièvement l'excitabilité.

4. LES PROPRIETES SPECIFIQUES DES MEMBRANES EXCITABLES : EXCITABILITE ET CONDUCTIBILITE

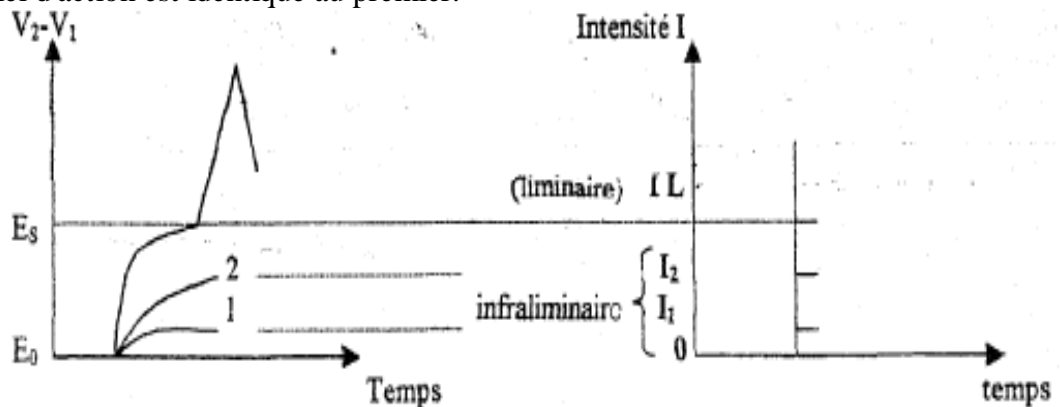
Excitabilité et conductibilité sont deux propriétés inséparables du neurone. La première lui permet d'émettre un potentiel d'action à la suite d'une excitation supraliminaire, la seconde de propager. Toutefois, au moment où le potentiel d'action est émis, la fibre étant dépolarisée, il est impossible de la dépolariser à nouveau. Il faut donc attendre que le potentiel de membrane retrouve une valeur inférieure au seuil critique pour pouvoir l'exciter une nouvelle fois. On est ainsi amené à distinguer deux périodes qui caractérisent son excitabilité.

- Une **période réfractaire absolue (PRA)** pendant laquelle toute stimulation, même supraliminaire, est inefficace puisque la fibre est déjà dépolarisée.
- Une **période réfractaire relative (PRR)** pendant laquelle un second potentiel d'action peut être émis à la condition que la dépolarisation produite par l'excitation atteigne le seuil critique, ce qui implique qu'elle soit plus importante puisque la valeur du potentiel de repos n'a pas encore été restaurée.

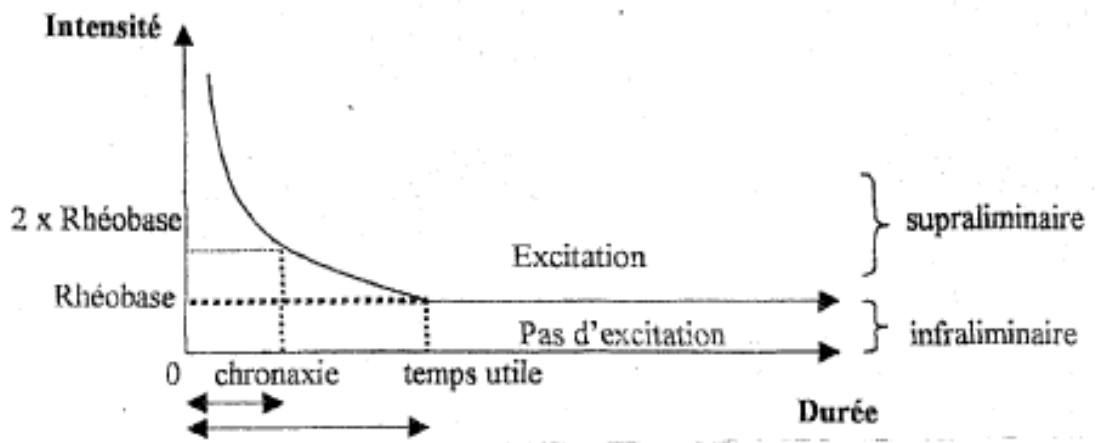


On peut mettre en évidence ce cycle d'excitabilité en stimulant expérimentalement une fibre nerveuse par deux chocs successifs d'intensité supraliminaire.

- Si le deuxième choc est porté pendant **la période réfractaire absolue**, on n'observe pas de deuxième potentiel d'action.
- Par contre, si le deuxième choc est porté pendant **la période réfractaire relative**, un second potentiel d'action apparaît mais il faut attendre que les concentrations ioniques soient entièrement restaurées pour que son amplitude soit maximale.
- Enfin, si le deuxième choc est porté une fois que la fibre a retrouvé son potentiel de repos, le second potentiel d'action est identique au premier.



Intensités infraliminaires du courant



Relation intensité-durée (pour les ondes rectangulaires de courant)

Dans l'organisme, le potentiel d'action peut apparaître de deux façons :

- Dans le premier cas, c'est un stimulus de nature physique ou chimique détecté par un récepteur sensoriel qui est à l'origine du potentiel d'action. Si le stimulus atteint une valeur suffisante, il provoque une variation de potentiel local, dénommée **potentiel de récepteur**, et/ou **un potentiel générateur**, qui, à partir d'un seuil critique, génère un potentiel d'action dans la fibre nerveuse issue du récepteur qui sera ensuite véhiculé jusqu'au cerveau.
- Dans le second cas, les contacts synaptiques permettent au neurone de recevoir plusieurs informations en provenance d'autres neurones qui se traduisent soit par des dépolarisations (synapses excitatrices) soit par des hyperpolarisations (synapses inhibitrices). Ces **potentiels post-synaptiques (PPSE et PPSI)** se propagent ensuite jusqu'au corps cellulaire où s'effectue la sommation algébrique des dépolarisations et des hyperpolarisations. Si la dépolarisation l'emporte et si elle est suffisante, un potentiel d'action naît alors au niveau du cône d'implantation d'axone.

❖ **Le seuil d'excitation:**

La dépolarisation doit donc toujours atteindre un seuil critique (on parle de potentiel seuil ou de potentiel critique) pour que le potentiel d'action apparaisse.

L'intensité du courant juste suffisante pour obtenir une réponse (potentiel d'action) appelée le seuil d'excitabilité ou intensité liminaire ou la rhéobase.

Le seuil d'excitation est inversement proportionnel au diamètre de l'axone (seuil / diamètre); plus l'axone a un diamètre grand, plus le seuil d'excitation est bas. Lorsqu'il y a dans un nerf des axones de diamètre différent, un stimulus électrique de faible intensité active uniquement les axones de petit diamètre

❖ **Relation intensité de courant-durée:**

Le seuil d'excitation d'un courant pour obtenir une pointe est appelé la rhéobase

Le temps utile est le temps minimum pendant lequel doit passer l'onde rectangulaire de courant pour que l'intensité rhéobasique provoque une pointe.

La chronaxie est la durée de passage nécessaire pour qu'une onde rectangulaire de courant d'une intensité double de la rhéobase soit excitante

❖ **La vitesse de conduction :**

La vitesse de conduction de la pointe est proportionnelle au diamètre de l'axone (la vitesse est grande dans les fibres nerveuses à grand diamètre)

$\text{La Vitesse (m/s)} = \frac{\text{Distance (entre le point de stimulation et le point de recueil)}}{\text{Latence (temps entre le début de stimulation et l'apparition du potentiel)}}$
--

Ici encore, il est plus facile de déterminer la vitesse de conduction d'une fibre nerveuse in vitro qu'in situ. Il suffit de mesurer la distance d (à l'aide d'un réglet) qui sépare l'électrode de stimulation de l'électrode de réception et le temps de latence t (à l'aide d'un oscilloscope) mis par la dépolarisation pour atteindre l'électrode de réception suite à une excitation supraliminaires. La vitesse v est alors égale au rapport d/t et, selon l'habitude, exprimée en mètre par seconde (m/s). De telles mesures ont permis d'établir une classification des fibres nerveuses périphériques.

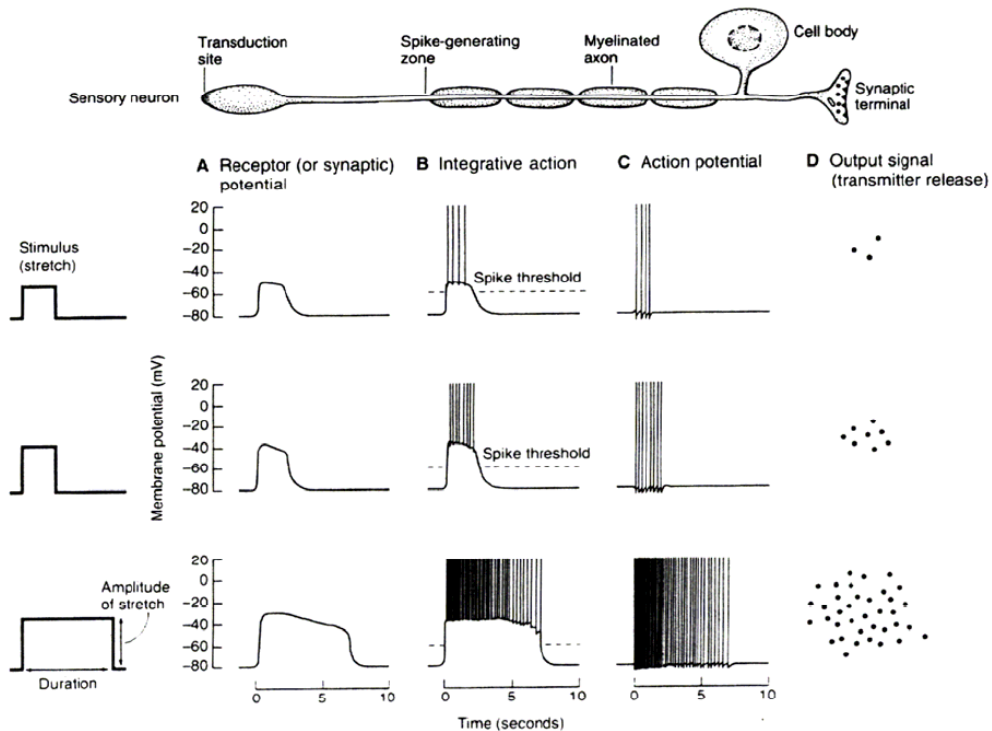
Classification des fibres nerveuses de mammifère					
		Catégorie		Diamètre	Vitesse
		Efférences	Afférences		
Myélinisées	$A\alpha$	la et b		12 – 20 μm	70 – 120 m/s
	$A\beta$ et γ	II		5 – 12 μm	30 – 70 m/s
	$A\delta$	III		2 – 5 μm	12 – 30 m/s
	B	-		< 3 μm	1 – 15 m/s
Amyéliniques	C	IV		< 1,2 μm	< 2,3 m/s

❖ **Amplitude: « loi du tout ou rien »**

La pointe (potentiel d'action) obéit à la loi du tout ou rien, ce qui signifie qu'elle apparaît avec un seuil: il y a pointe (si l'intensité du courant de stimulation est liminaire) ou pas (rien) (si l'intensité du courant est infraliminaire).

Une fois apparue, elle atteint une valeur d'emblée maxima (tout), et son amplitude n'augmente plus (même pour des valeurs supralimaires du courant)

❖ **POTENTIEL DE RECEPTEUR/POTENTIEL GENERATEUR:**



GENESE D'UN MESSAGE SENSORIEL

La naissance du potentiel (par exemple lorsqu'un neurone sensitif de la peau est stimulé par un tact) donne lieu à un signal qui est purement localisé appelé «potentiel récepteur» ou «potentiel générateur» (la plupart du temps, c'est une dépolarisation)

Celui-ci est graduel : c'est-à-dire que le potentiel est d'autant plus ample que le stimulus est plus intense.

Si la somme algébrique des influx excitateurs et inhibitrice dépasse un certain seuil, alors, apparaît un potentiel d'action capable de se propager.

Le processus de transduction crée le «potentiel récepteur», les dépolarisations de la membrane qui s'additionnent et créent les potentiels d'action sont appelées «potentiel générateur».

Rem : Quand la structure réceptrice fait partie d'un neurone sensitif, les expressions «potentiel récepteur», et «potentiel générateur» sont synonymes .

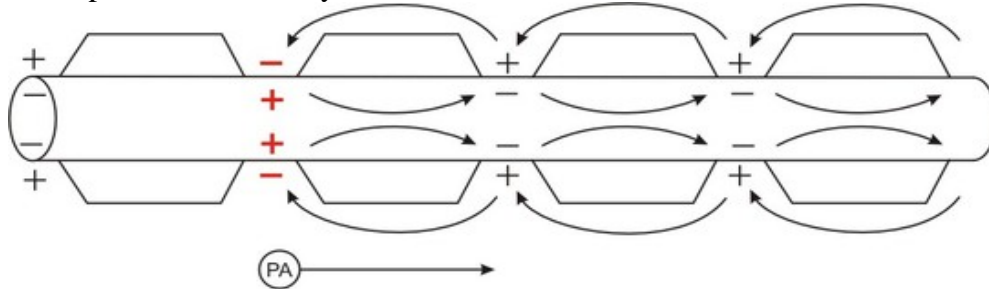
Dans un second cas ils sont distincts, si le récepteur, est une cellule, en se dépolarisant, elle libère un neurotransmetteur dans un autre neurone afférent auquel il est en relation synaptique et produit un potentiel générateur.

❖ **PROPAGATION DU POTENTIEL D'ACTION: conductibilité**

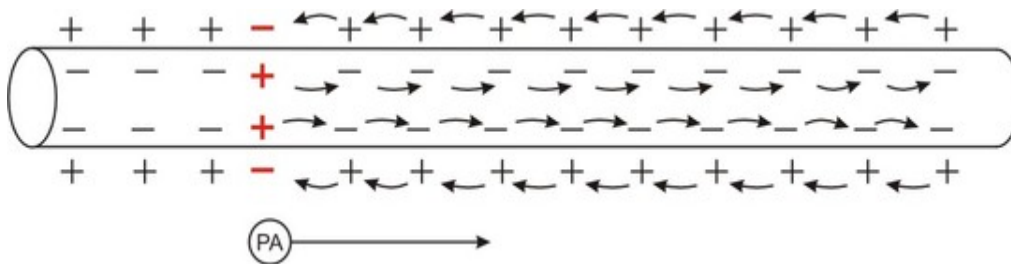
Si la d.d.p le long de l'axone avec une inversion de la polarisation membranaire sous son passage.

Cette conduction se fait

- plus rapidement pour les axones myélinisés de manière saltatoire

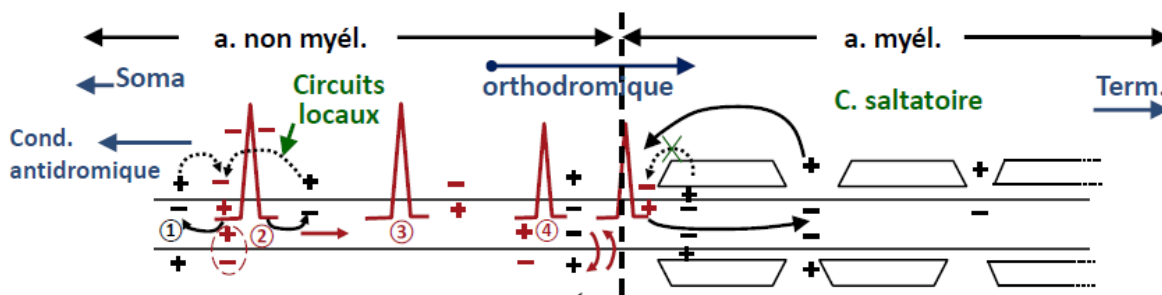


- Sinon, elle se fait « de proche en proche » par courants locaux (fibres amyéliniques).



Le système nerveux est capable d'identifier n'importe quel message nerveux qui dépendra du maintien d'un certain nombre de potentiels d'actions dans le temps d'une part, et d'autre part de leur fréquence : cette notion de codage y est fondamentale.

Mécanismes de conduction nerveuse



❖ **Schéma électrique d'une membrane excitable**

On peut assimiler la membrane des cellules excitables à un circuit électrique formé par une résistance et une capacité; la résistance est représentée par les canaux ioniques et la capacité est représentée par la bicouche lipidique. L'ensemble est associé à une source de potentiel qui représente le potentiel transmembranaire E_m . Au repos la capacité membranaire est chargée positivement à l'extérieur et négativement à l'intérieur.