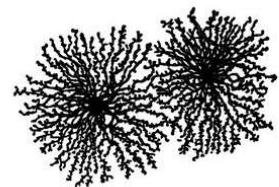
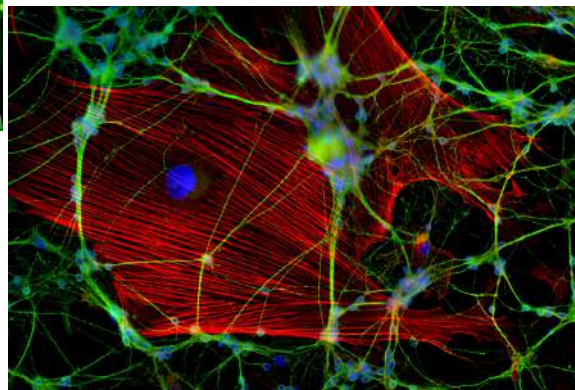
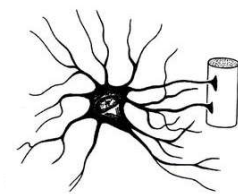
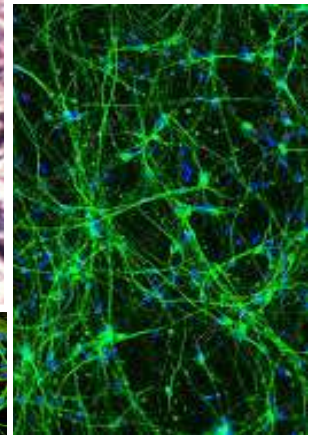
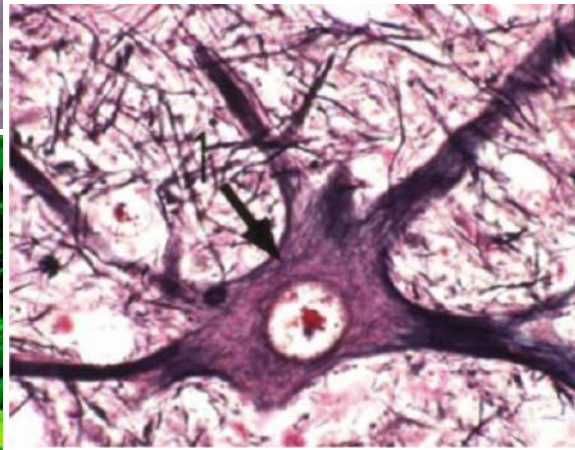
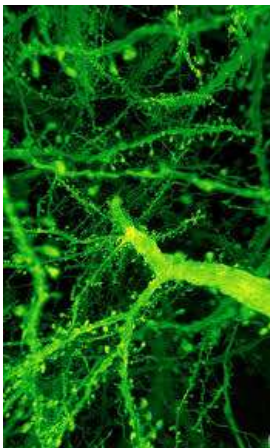
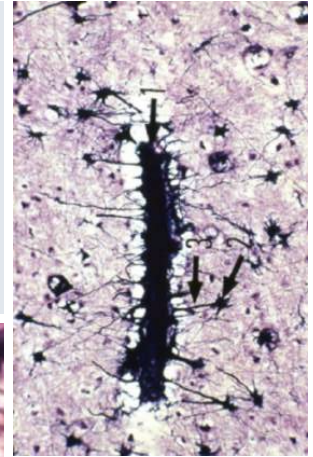
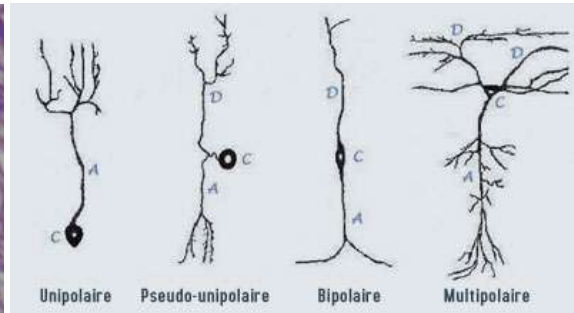
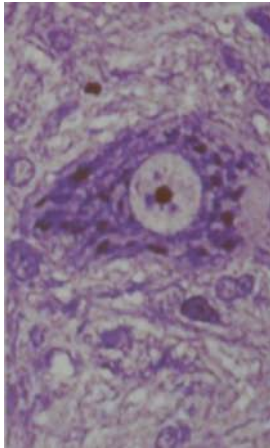


LE TISSU NERVEUX



I – Les cellules du tissu nerveux

Le tissu nerveux comporte deux grandes catégories de cellules :

- **Les neurones** : ils sont capables de recevoir et d'intégrer des messages mais aussi d'émettre et de transmettre des réponses adaptées aux messages reçus
- **Les cellules gliales** : cette catégorie regroupe divers types cellulaires assurant au sein du tissu nerveux des rôles de soutien, de partenariat dans les interactions inter-neurales, de régulation trophique et de sécrétion

1. Les neurones

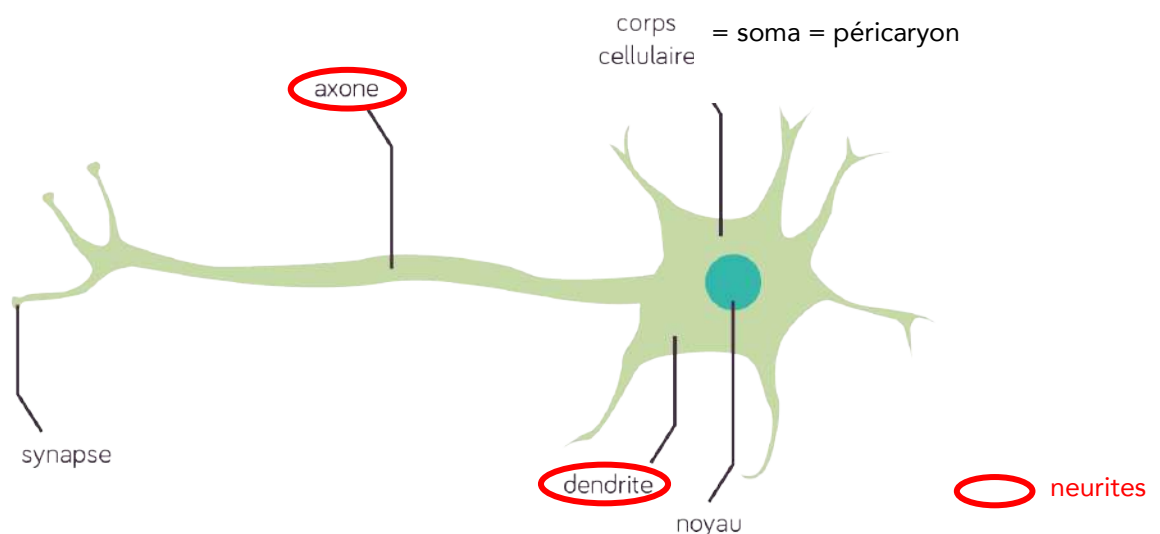
On estime à près de 100×10^9 (ou 10^{11}) le nombre de neurones présents dans le cerveau humain !

1.A) Caractéristiques morphologiques

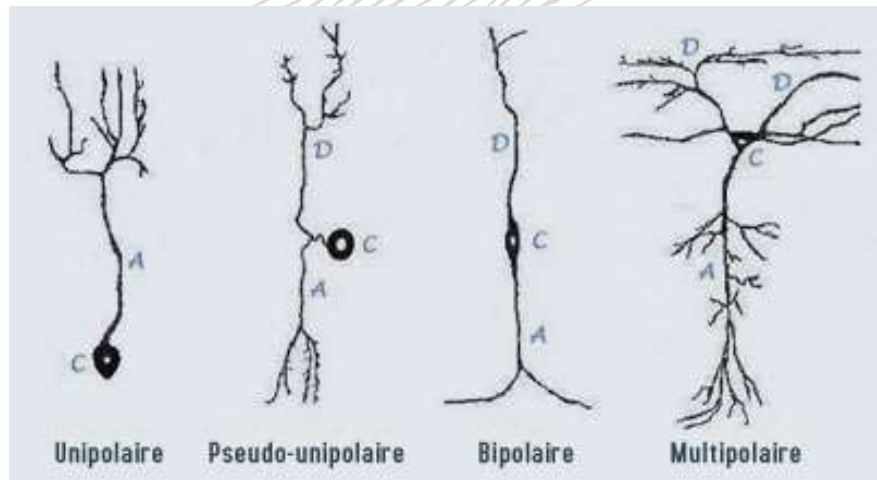
Les cellules présentent un corps cellulaire, le **soma** ou **péricaryon**, auquel se rattachent des expansions, les **dendrites** et l'**axone** (unique), désignés sous le terme global de **neurites**.

On distingue les neurones **afférents** (information circulant de la périphérie vers le SNC) des neurones **efférents** (information circulant du SNC vers la périphérie/l'extérieur) en fonction du sens de transmission de l'information.

NEURONE



a) Selon la disposition et le nombre de prolongements



Ex : ganglions
nerveux

Ex : rétine

Ex : ganglions
rachidiens post

= la majorité des
neurones

* Neurones UNIPOLAIRES :

Ils ont **un unique prolongement, l'axone**.

Ils sont peu présents chez l'Homme.

Ex de localisation : au niveau des **ganglions nerveux**

* Neurones BIPOLAIRES :

➤ Neurones Bipolaires VRAIS :

Ils ont **un prolongement dendritique et un prolongement axonal opposés**.

Ex : les cellules bipolaires de la **rétine**

➤ Neurones PSEUDO-UNIPOLAIRES EN T :

Ils ont **un dendrite unique et un axone**, tous les deux étant rattachés au soma par une partie commune.

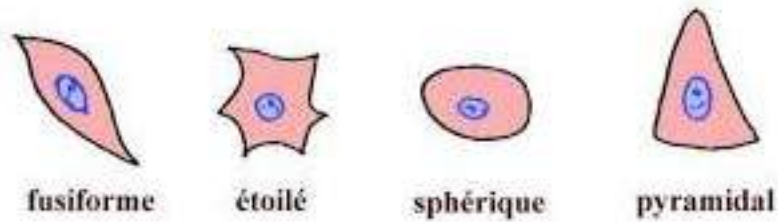
Ex : les neurones en T des **ganglions rachidiens postérieurs**

* Neurones MULTIPOLAIRES :

Ils ont **un axone et de multiples dendrites** rattachés au corps cellulaire.

Ce sont les majoritaires.

b) Selon la forme du corps cellulaire :



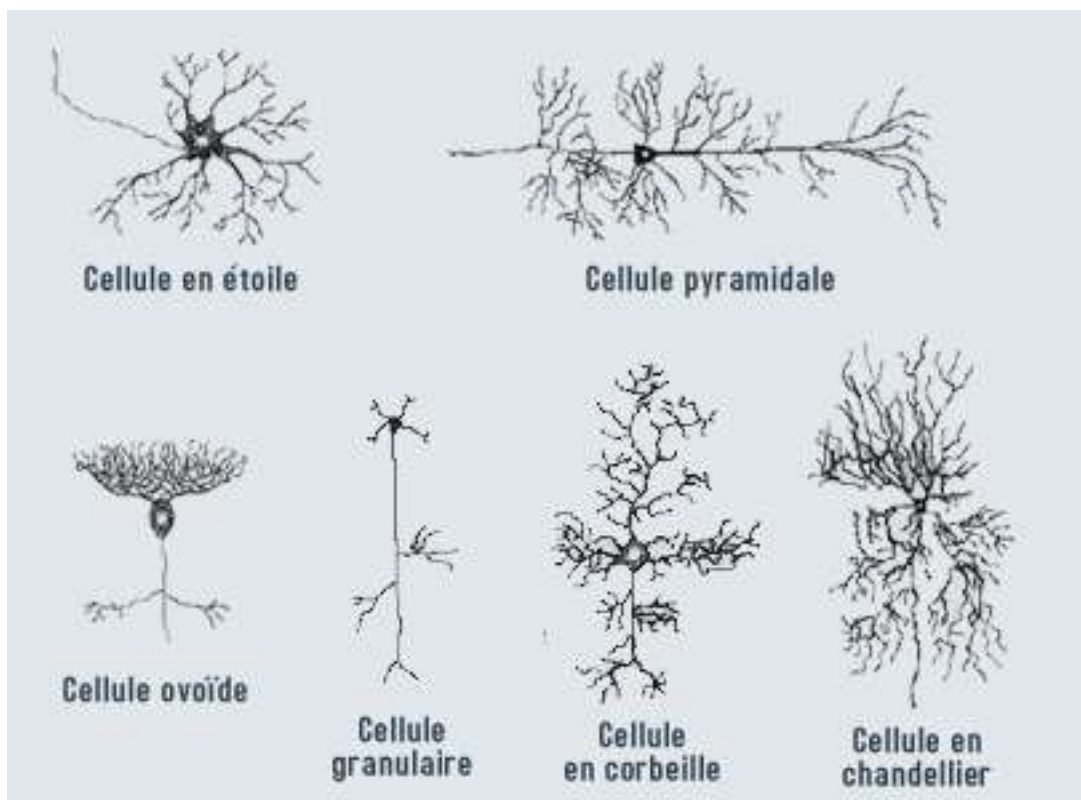
On retrouve par exemple des neurones fuselés, étoilés, sphériques, pyramidaux,

c) Selon la longueur de l'axone :

On distingue :

- ▶ les neurones de **type I**, dont l'axone est long
- ▶ les neurones de **type II**, à axone court

d) Selon l'arborescence dendritique :



L'aspect des arborescences peut être pyramidal, en étoile, en chandelier, en corbeille, ...

1.B) Caractéristiques cytologiques

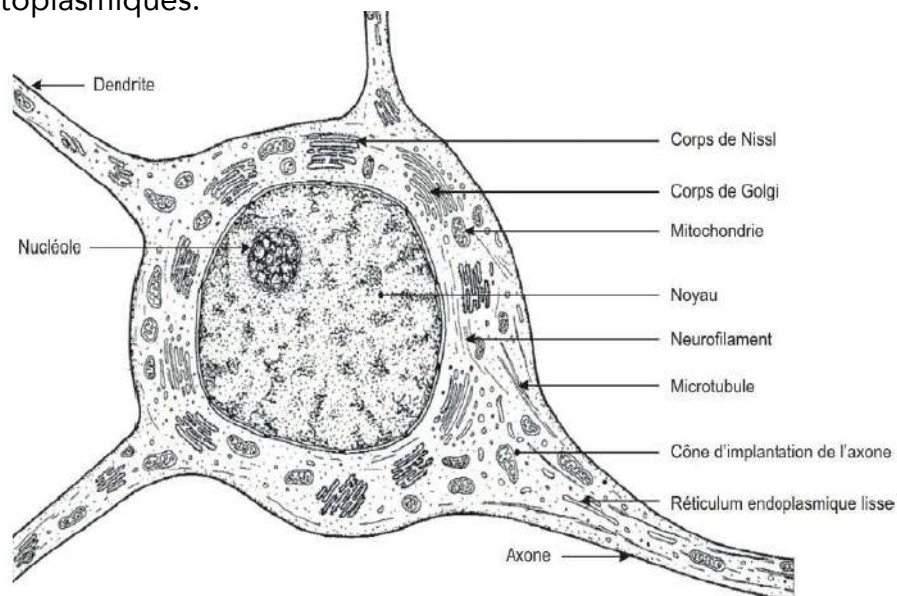
* Le soma :

Il contient un noyau **unique**, riche en **euchromatine**, qui est doté d'un **volumineux nucléole**.

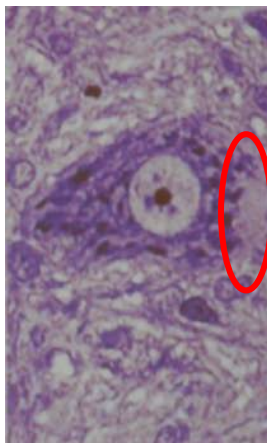
Le cytoplasme contient de **nombreux amas de matériel basophile** constitué par du REG désignés sous le nom de **Corps de Nissl**. Ils sont **abondants** à la base des dendrites mais **absents** dans l'axone et dans son cône d'implantation.

On retrouve un appareil de **Golgi développé** et entouré de nombreuses petites vésicules (certaines contenant un neurotransmetteur).

Les **mitochondries sont nombreuses** et présentes dans le soma et dans la totalité des prolongements cytoplasmiques.



Des **amas de produits de dégradation** peuvent être observés sous la forme de pigments de lipofuscine.



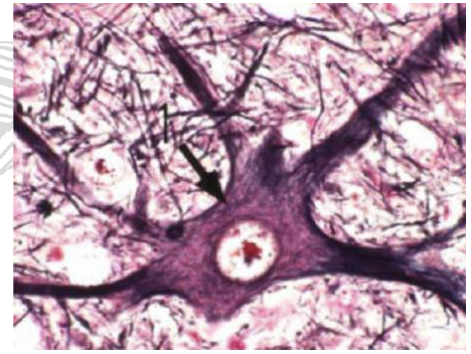
Neurones en MO,
colorés au Bleu de Toluidine

On remarque qu'il n'y a pas de corps de Nissl ni dans l'axone ni dans **son cône d'implantation** (il apparaît vide contrairement au soma)

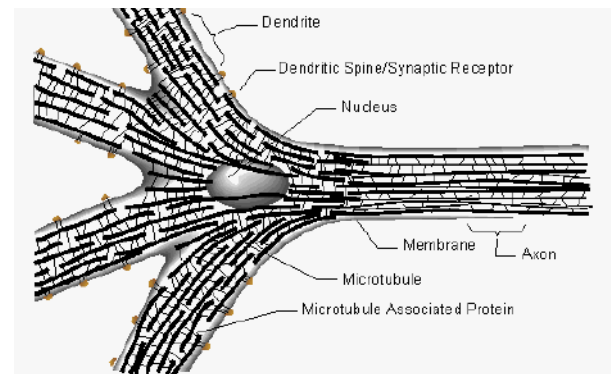
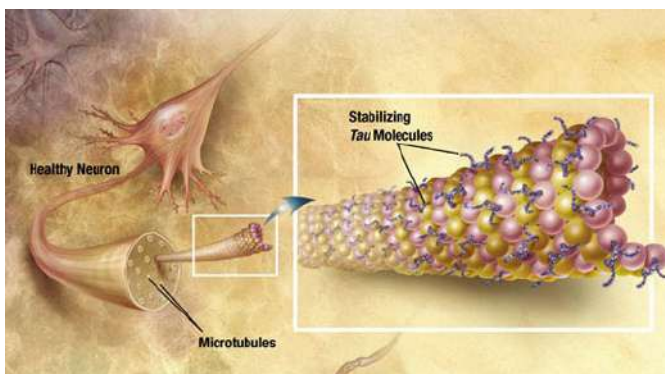


Le cytosquelette se compose de :

- ▶ **microfilaments d'actine**,
- ▶ de **filaments intermédiaires** (ou neurofilaments) qui forment les **neurofibrilles** (en 1 sur la coupe) visibles en coloration argentique,
- ▶ et de **microtubules** auxquels sont associés des **MAPs** (pour « microtubule associated proteins »), dont la **protéine Tau** et des moteurs moléculaires à activité ATPasique jouant un rôle primordial pour le transport d'organites et de molécules (kinésine et dynéine).



Soma en MO,
coloration argentique



La membrane plasmique contient des **équipements moléculaires** rendant possible les processus de neurotransmission et qui varient selon les régions cellulaires.

Les molécules qui les constituent sont à l'origine de **canaux ioniques**, dont certains voltage-dépendants, et de **récepteurs à certains neurotransmetteurs**.

De plus, sont également présents, au niveau membranaire, des **récepteurs à des facteurs de croissance neurotrophiques** et des molécules intervenant dans les processus de reconnaissance et d'adhérence cellulaire.

POINT PATHO : LA MALADIE D'ALZHEIMER

C'est une pathologie **neurodégénérative** due à une dégénérescence **progressive** des neurones du **SNC**, entraînant une **atrophie du cortex cérébral** (mise en évidence par l'élargissement des sillons du cerveau). Les origines **plurifactorielles** ne sont pas clairement identifiées.

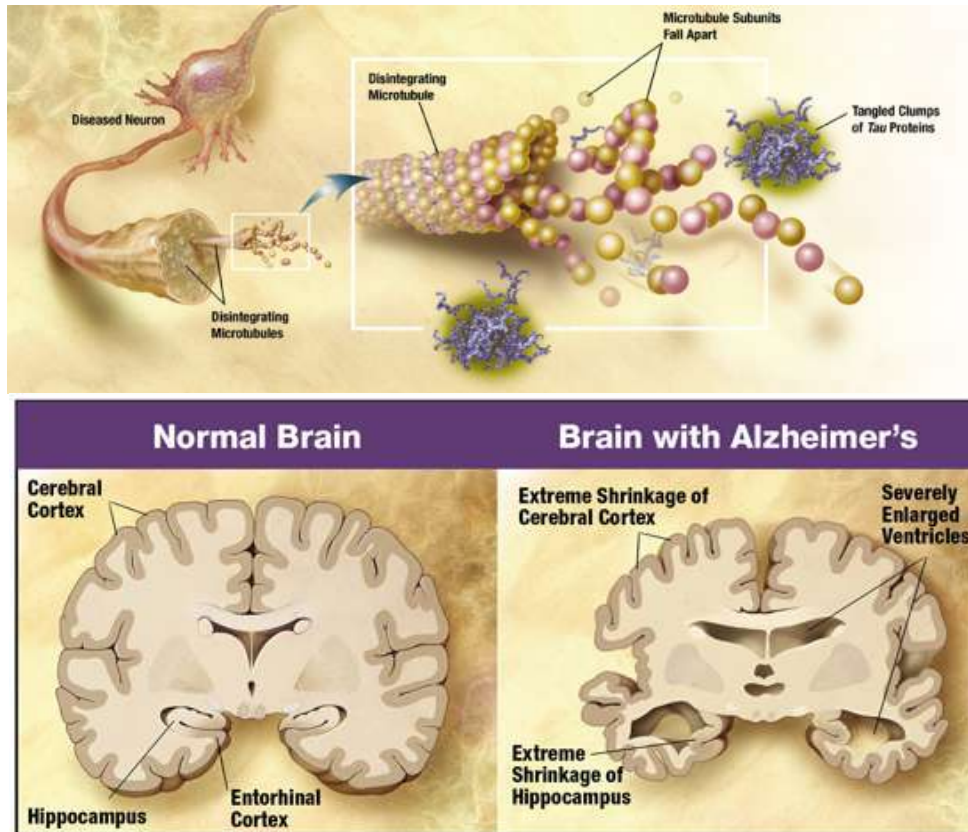
Deux types d'anomalies sont observées au niveau des cellules du SNC :

- ▶ atteinte de l'intégralité du **système microtubulaire** via l'**hyperphosphorylation de la protéine Tau**
- ▶ apparition de **plaques amyloïdes** résultant de **dépôts anormaux de la protéine β -amyloïde**

POINT PATHO : LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les lésions occasionnées par les dégénérescences neuronales envahissent progressivement les différentes zones du cortex cérébral, une des premières zones affectées étant la région de l'**hippocampe**, siège de la mémoire.

L'avancement de ces lésions entraîne une **altération croissante des facultés cognitives** (perte d'autonomie).



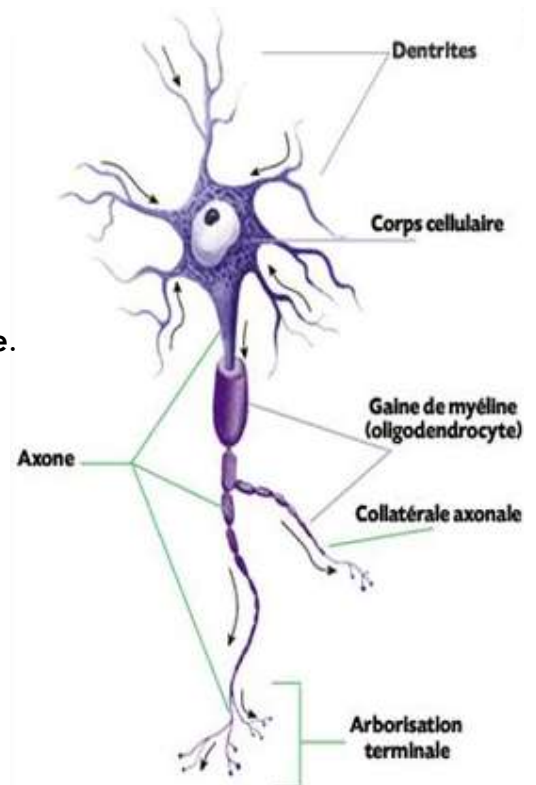
* L'axone :

Il est **unique** et émis à partir d'une région du soma appelée **cône d'implantation** ou **cône d'émergence**.

Il est de **diamètre constant**, de **longueur variable** et se ramifie à son extrémité en une **arborisation terminale** : chacune de ses branches se terminant par un petit renflement appelé **bouton terminal** ou **bouton synaptique**.

Quelques branches peuvent se développer à partir de l'axone et former des **collatérales axonales**.

Le cytoplasme et la membrane plasmique de l'axone sont appelés respectivement **axoplasme** et **axolemme**.



L'axoplasme est **dépourvu de corps de Nissl** mais contient des **mitochondries** et de nombreux **éléments cytosquelettiques neurofilamentaires et microtubulaires** disposés dans le grand axe de l'axone.

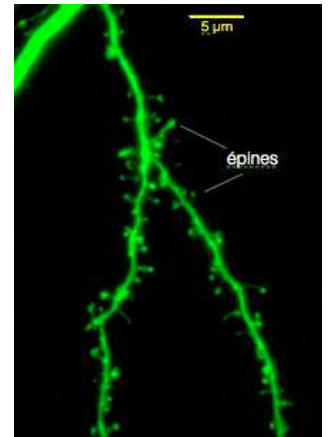
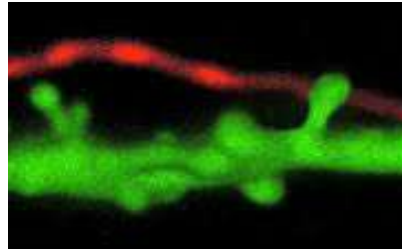
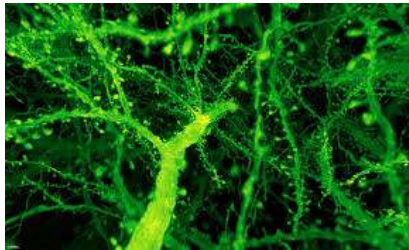
Il peut être associé ou non à une **gaine de myéline**, avec comme conséquence possible des distributions moléculaires différentielles au niveau de l'axolemme.

* Les dendrites :

A la différence de l'axone, le **diamètre des dendrites décroît à partir du point d'attache** du soma. Ces prolongements sont **courts, ramifiés** et possèdent des **microtubules** auxquels sont associés des **MAPs** et des **microfilaments d'actine** comme éléments cytosquelettiques. *On remarque qu'il n'y a pas de filaments intermédiaires dans les dendrites...*

On retrouve des petites protubérances appelées **épines dendritiques** à leur surface.

Coupes en ME,
fluorescence



2. Les cellules gliales du SNC

Elles constituent la **neuroglie / névroglie**.

On en retrouve différents types selon leur localisation :

Dans le SNC :

- Astrocytes
- Oligodendrocytes
- Ependymocytes
- Cellules microgliales

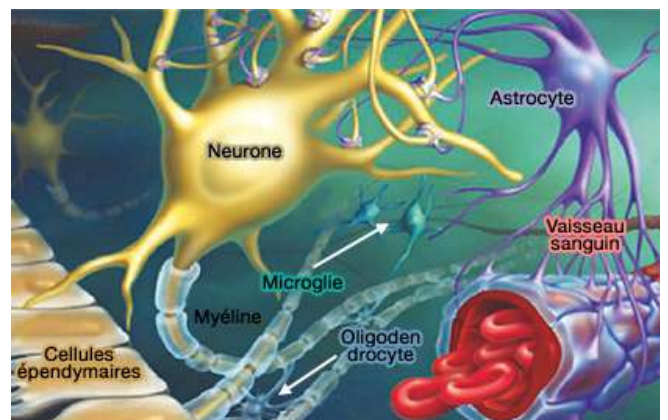
Dans le SNP :

- Cellules de Schwann
- Cellules satellites

Les **cellules gliales sont 10x plus nombreuses** que les neurones : **1000 x 10⁹** (ou **10¹²**).

Longtemps considérées comme n'ayant qu'un rôle de soutien, elles apparaissent actuellement comme un compartiment cellulaire de la plus **grande importance** en assumant des rôles dans :

- ▶ la **régulation des communications nerveuses**
- ▶ les **échanges métaboliques trophiques**
- ▶ de diverses **activités sécrétoires**



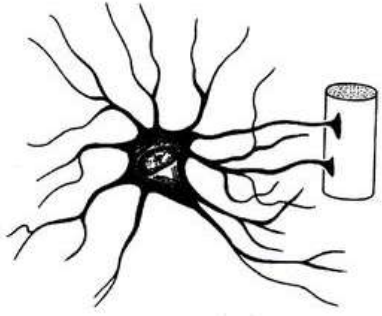
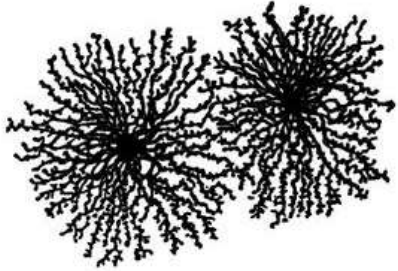
2.A) Les astrocytes

Ce sont des cellules **volumineuses**, de forme **étoilée** et possédant de **très nombreux prolongements ramifiés** qui constituent un réseau au sein du SNC.

Leur cytoplasme contient de nombreux **grains de glycogène** et possède en abondance des **gliofibrilles** constituées par des **gliofilaments**. Les gliofilaments sont formées par des **filaments intermédiaires** issus de la polymérisation de monomères de **GFAP** (pour *glial fibrillary acid protein*).

Monomères GFAP → Filaments intermédiaires → Gliofilaments → Gliofibrilles

Deux types morphologiques d'astrocytes se distribuent différenciellement au sein du SNC :

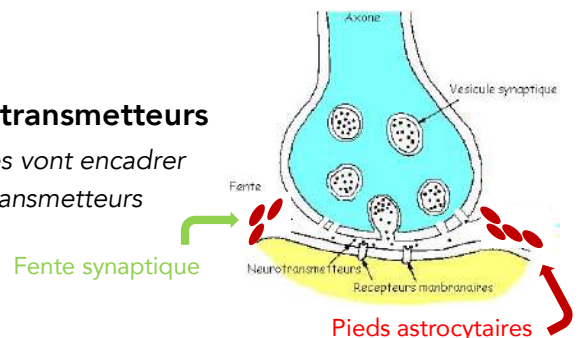
Astrocytes riches en gliofibrilles	Astrocytes pauvres en gliofibrilles
<ul style="list-style-type: none"> - Longs prolongements peu ramifiés - Situés dans la substance blanche 	<ul style="list-style-type: none"> - Courts prolongements très ramifiés - Situés dans la substance grise 

Par leurs nombreuses ramifications, les astrocytes entrent en contact avec de diverses cellules ou structures cellulaires du tissu nerveux et assurent un **rôle régulateur dans l'homéostasie** de ce tissu. Ils interviennent à plusieurs niveaux :

► Ils constituent un **réseau de cellules interconnectées** par des jonctions **communicantes**, ils forment **l'infrastructure architecturale** du SNC

► Ils assurent une **régulation de la diffusion des neurotransmetteurs** en entourant les synapses neuronales (les **pieds astrocytaires** vont encadrer la fente synaptique de chaque côté pour empêcher que les neurotransmetteurs ne se baladent ailleurs)

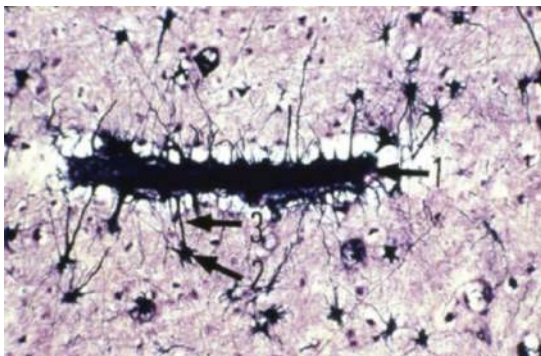
► Ils constituent une **réserve énergétique** pour le SN en stockant du glycogène à partir du glucose apporté par la voie sanguine



► Ils **contrôlent les échanges de métabolites** :

☞ soit entre le tissu sanguin et les cellules nerveuses : en participant à la constitution de la **barrière hématoencéphalique** par l'émission de **pieds vasculaires** qui s'interposent entre les capillaires sanguins et les neurones

☞ soit entre le liquide céphalo-rachidien LCR (ou cérébro-spinal LCS) et le milieu extracellulaire nerveux : des **astrocytes** dits **marginiaux** émettent des prolongements qui revêtent superficiellement le névraxe en contact avec les méninges

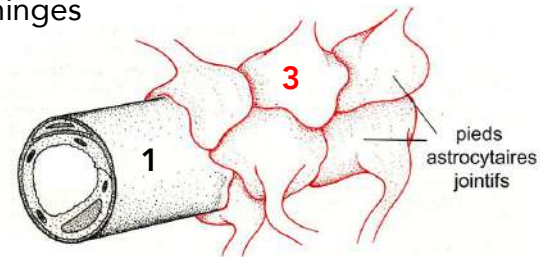


Coupe en MO,
coloration argentique

En 1 : un capillaire

En 2 : un astrocyte

En 3 : le prolongement cytoplasmique ou pied vasculaire de l'astrocyte qui s'applique contre le vaisseau



2.B) Les oligodendrocytes

Ce sont des cellules de **petite** taille (6 à 8 um) qui émettent de **fins** prolongements cytoplasmiques et qui représentent près de $\frac{3}{4}$ **des cellules gliales**. Leur noyau, riche en **hétérochromatine** (\neq Neurones riches en *euchromatine*), et de taille **réduite**. Elles ne contiennent **pas** de gliofibrilles.

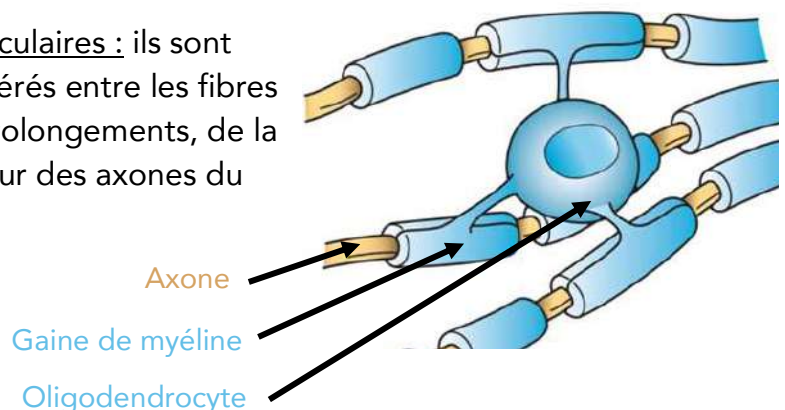
Les oligodendrocytes sont subdivisés selon leur localisation et leur rôle au sein des tissus du SNC :

► les oligodendrocytes satellites : ils sont présents dans la substance **grise**, sont étroitement en contact avec les corps cellulaires neuronaux, ils exercent un rôle dans des **échanges métaboliques** avec les cellules nerveuses.

Équivalent dans SNP : cellules satellites

► les oligodendrocytes interfasciculaires : ils sont présents dans la substance **blanche**, insérés entre les fibres nerveuses et sont à l'origine, par leur prolongements, de la **formation de la gaine de myéline** autour des axones du SNC.

Équivalent dans SNP : cellules de Schwann



Axone

Gaine de myéline

Oligodendrocyte

2.C) Les cellules épendymaires ou épendymocytes

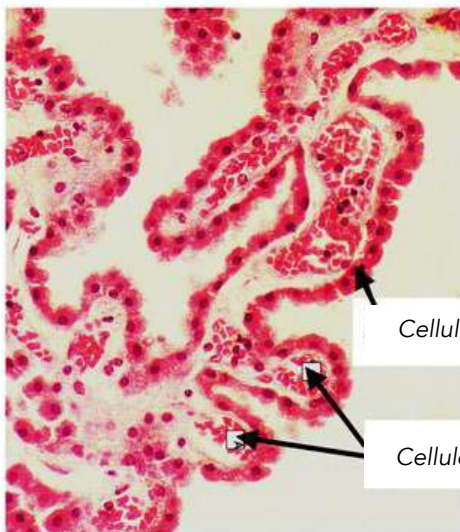
Ces cellules gliales sont de forme **cubique ou cylindrique**, constituent une structure **pseudo-épithéliale** qui tapisse les **cavités** du SNC (ventricules cérébraux et canal de l'épendyme).

À la différence des cellules épithéliales, tout en étant jointives par des jonctions **adhérentes**, elles sont **dépourvues de jonctions occlusives/serrées** et elles ne reposent **pas** sur une **lame basale typique et continue**. Leur cytoplasme contient comme filaments intermédiaires à la fois de la **vimentine** et de la **GFAP** (comme les astrocytes).

Astrocytes : jonctions communicantes

Cellules épendymaires : jonctions adhérentes

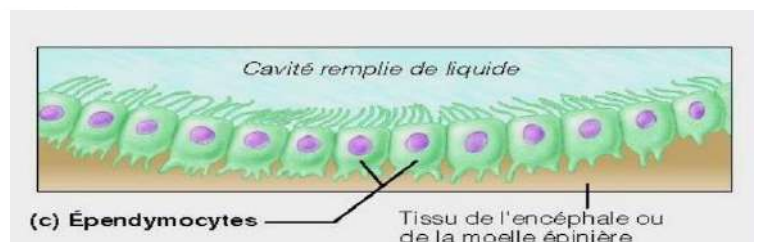
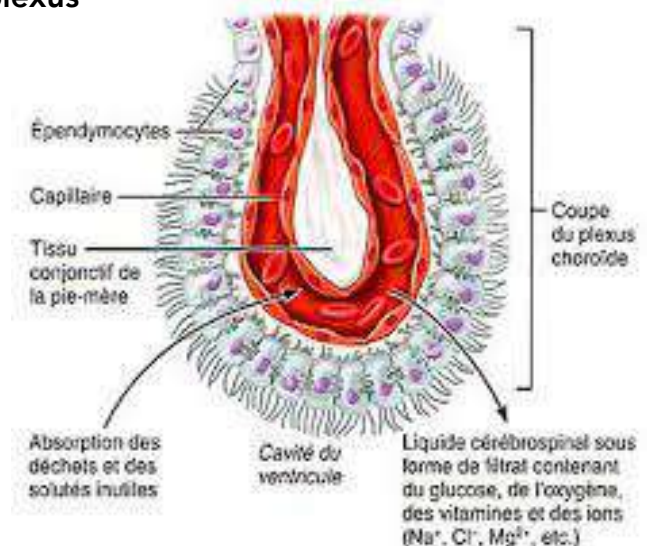
Les épendymocytes sont **ciliés** et possèdent de **courtes microvillosités** à leur pôle apical. Certains sont localisés au niveau des **plexus choroïdes cérébraux** (réseaux capillaires sanguins issus de la pie-mère et faisant saillie dans les cavités ventriculaires), ils constituent la limite entre les capillaires et la cavité ventriculaire.



Coupe en MO
des plexus
choroïdes,
coloration HE

Cellules épithéliales

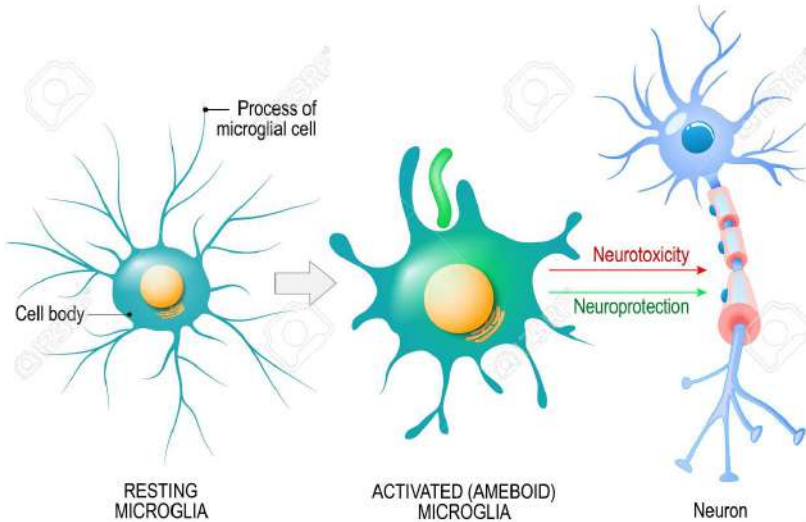
Cellules du stroma



Par des prolongements cytoplasmiques qu'ils émettent à partir des pôles basaux, les épendymocytes participent au **soutien de l'architecture du tissu nerveux**. Les cellules épendymaires ont aussi un **rôle régulateur dans les échanges hydriques** entre le liquide cébrospinal, produit au niveau des plexus choroïdes, et le compartiment liquidien extracellulaire du SNC.

2.D) Les cellules microgliales

Ces cellules constituent la **microglie**, présente au sein des substances blanche et grise du SNC. Elles représentent **5 à 10% de la population cellulaire totale du SNC**.



Récap chiffres :

- Oligodendrocytes représentent 75% des cellules gliales totales
- Cellules microgliales représentent 5-10% des cellules du SNC

Morphologiquement, ces cellules **au repos** sont de forme **allongée**, de taille **réduite** et présentent de **courts prolongements** cytoplasmiques légèrement ramifiés. Quand elles sont **activées**, elles **s'arrondissent** et sont **dépourvues** de prolongements.

Ces cellules appartenant à la **lignée des monocytes/macrophages**. Elles ont donc des propriétés macrophagiques, elles interviennent lors de **lésions ou diverses atteintes** affectant le SNC. Leur activation les transforme en cellules ayant des propriétés **phagocytaires et sécrétrices** cytokines et protéases), et pouvant être **présentatrices d'antigènes**.

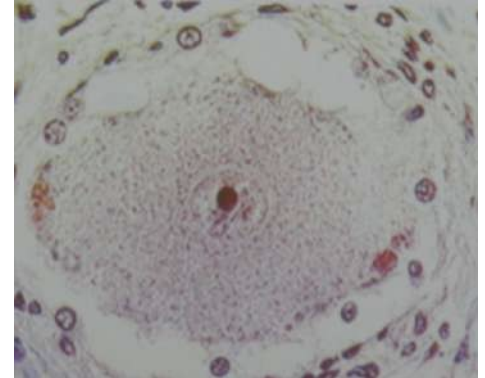
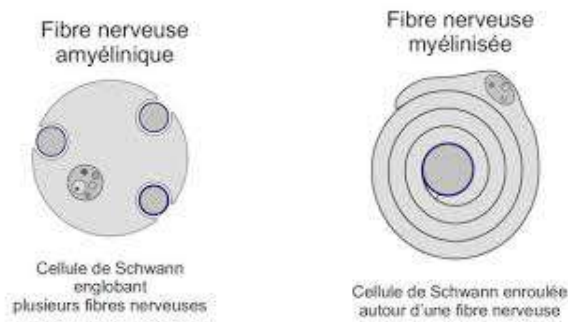
3. Les cellules gliales du SNP

3.A) Les cellules de Schwann

Ces cellules issues des crêtes neurales, sont propres au SNP. Elles sont entourées d'une **lame basale** (seules cellules gliales à en posséder une) et présentent des caractéristiques morphologiques, variable selon le mode de relation qu'elles établissent avec les axones qu'elles entourent. De manière générale, leur noyau est **allongé** et leur cytoplasme contient un appareil de **Golgi développé** et de nombreux **mitochondries**.

En se disposant le long d'un ou plusieurs axones, les cellules de Schwann constituent une **gaine enveloppante autour d'eux**, et peut-être à l'origine de la formation des fibres nerveuses **amyéliniques**.

En s'associant à un axone unique, elles peuvent élaborer autour de ceux-ci une **couche de myéline** qui, par ses propriétés isolantes, **augmentera la vitesse de conduction** de l'influx nerveux parcourant la fibre nerveuse **myélinisée**.



Coupe en MO d'un neurone dans un ganglion spinal, coloré au Trichrome de Masson

3.B) Les cellules satellites des ganglions spinaux

Ce sont des **oligodendrocytes** qui entourent, par des prolongements, le soma des neurones des ganglions spinaux, et qui entretiennent des **échanges métaboliques** étroits avec ces derniers.

4. Les cellules souches neurales

Il y a longtemps été admis que l'activité mitotique neuronale se produisait **uniquement durant les périodes embryonnaires et postnatales**, et que celle-ci disparaissait dans le cerveau des individus adultes, empêchant toute possibilité de régénération du tissu nerveux.

L'étude de cas de **plasticité** cérébrale a permis la remise en question de l'absence d'un phénomène de **neurogénèse à l'état adulte**.

Le phénomène de neurogénèse est **limité à certaines zones cérébrales**, où subsistent des cellules souches **multipotentes**, capables de proliférer et de donner des cellules post-mitotiques, qui peuvent alors se différencier en **neurones**, **astrocytes** ou en **oligodendrocytes** selon la présence ou l'absence de certains facteurs inducteurs. Les neurones formés **ne se divisent plus**.

Les précurseurs d'oligodendrocytes correspondant à des cellules qui expriment un protéoglycane de surface NG2 (**cellules NG2+**), constituent une population cellulaire gliale capable de proliférer lors d'une **lésion** et de participer ainsi à des processus de **réparation tissulaire neurale**.

II – Dynamique fonctionnelle neuronale

Les neurones produisent des molécules directement impliquées dans le transfert d'information de cellule à cellule. Il existe différents sites cellulaires distincts où s'exercent des **activités différenciées** (synthèse, tri moléculaire, acheminement polarisé, stockage, sécrétion couplée à des mouvements d'ions, ...).

La dynamique fonctionnelle neuronale s'exprime particulièrement à travers des activités :

- de **synthèse de neuromédiateurs et molécules de canaux ioniques**
- de **transport au sein des prolongements cellulaires**
- **d'exocytose au niveau des synapses**

Ces activités sont associées à la capacité qu'on les cellules nerveuses de générer une **onde de dépolarisation** capable de se **propager**.

1. Le transport neuronal

Par l'intermédiaire du système microtubulaire s'effectue un **trafic incessant d'organites, de vésicules, ou de complexes moléculaires** entre le corps cellulaire et les prolongements afférents & efférents.

La **polarité des microtubules** dans les axones et dendrites conditionne l'intervention de différents moteurs moléculaires à activité ATPasique qui, associés à des facteurs cytoplasmiques, vont permettre le **transport d'organites ou de constituants moléculaires**.

1.A) Les transports axonaux

Les transports s'effectuent au niveau de l'axone selon un mode rapide ou lent. Dans l'axone, les extrémités « - » **des microtubules sont situées du côté du soma**, les extrémités « + » **sont donc situées à l'extrémité distale de l'axone**.

On distingue 2 types de transports cellulaires :

- allant du soma vers l'extrémité axonale = le transport **antérograde**, s'effectuant par l'intermédiaire des **kinésines** (on se dirige à l'extérieur de la cellule, on sort chez le kiné)
- allant de l'extrémité axonale au soma = le transport **rétrograde**, s'effectuant par l'intermédiaire des **dynéines** (on se dirige vers l'intérieur de la cellule, on rentre dîner)

Les transports axonaux **rapides** permettent notamment un **renouvellement des protéines membranaires de l'axone**.

- Le transport axonal **antérograde** concerne des précurseurs des **vésicules synaptiques** contenant des enzymes des neurotransmetteurs peptidiques, des **constituants protéiques**, des **canaux ioniques membranaires**.
- Le transport axonal **rétrograde** est **moins rapide** que l'antérograde (mais toujours considéré comme rapide) et permet le **retour de molécules membranaires ou de constituants** (lysosomes) issus de terminaisons axonales vers le soma où ils sont **recyclés ou dégradés**. Il concerne également des molécules ayant été internalisées (facteurs neurotrophiques par ex), des **agents pathogènes** capables d'interagir avec la dynéine, comme les virus de la rage ou de l'herpès, ainsi que les **mitochondries** pour être éliminées.

Il existe un transport axonal **lent, exclusivement antérograde** permettant le renouvellement du **cytosquelette** contenu dans l'axoplasme, et concernant principalement le transport de ses éléments constitutifs (actine, tubulines et MAPs, neurofilaments).

POINT PATHO : LA MALADIE DE CHARCOT MARIE-TOOTH

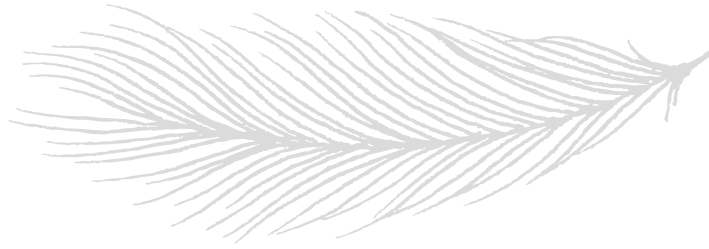
C'est une **neuropathie périphérique d'origine génétique**, due à des mutations de gènes, notamment de la famille des **kinésines**. Cela entraîne une perturbation du transport des vésicules synaptiques le long de l'axone.

Cette pathologie atteint les nerfs périphériques, présents dans les jambes et les bras, et qui se manifeste par un **manque de force musculaire**, des **troubles de la sensibilité** des extrémités des membres (pieds, mains) et de **troubles de l'équilibre**. L'évolution est **chronique et lente**.

1.B) Les transports dendritiques

Contrairement aux axones où tous les microtubules sont orientés de la même manière avec le pôle « + » dirigé vers l'extrémité axonale ; dans les **prolongements dendritiques** s'observent dans les régions proximales proches du soma, des microtubules présentant des **polarités opposées**.

Les kinésines et les dynéines interviennent dans le **transport** de divers constituants et notamment de messagers, du corps cellulaire vers les polysomes, permettant ainsi la synthèse locale de certaines protéines. Dans les dendrites, les transports sont **lents**.



2. Les synapses

Ce sont les **zones de contact intercellulaire spécialisées**.

Dans le cortex, **chaque** neurone est porteur de 10^3 à 10^4 **synapses**.

Récap chiffres :

10^{11} neurones

10^{12} cellules gliales

10^{14-15} synapses en tout

Elles permettent une transmission d'un influx nerveux **soit entre deux neurones, soit entre un neurone et une cellule effectrice**, comme par exemple une fibre musculaire squelettique (jonction neuromusculaire).

Il y a différents types de synapses :

▸ Les synapses électriques : un type **minoritaire** mais présent dans tout le SN. Elles permettent un passage **direct et passif** d'un courant électrique d'une cellule à une autre via des **échanges ioniques** pouvant être **bidirectionnels** au niveau des jonctions **communicantes**. Elles permettent de synchroniser rapidement l'activité électrique d'une population neuronale et de coordonner son activité métabolique.

▸ Les synapses chimiques : la transmission de l'influx se réalise de manière **unidirectionnelle** de cellule à cellule par la mise en jeu d'une libération de **médiateurs chimiques, les neurotransmetteurs**.

Un neurotransmetteur est une molécule présente dans un **neurone pré-synaptique**. Sa libération se fait selon un **processus calcium-dépendant**, à la suite d'une **dépolarisation pré-synaptique**. Des **récepteurs spécifiques** aux neurotransmetteurs sont retrouvés sur la cellule post-synaptique.

Dans le SNC, on retrouve des synapses **seulement au niveau de la substance grise**.

Dans le SNP, celles-ci se retrouvent **au niveau des ganglions et des organes périphériques**.

On distingue différents types de synapses en fonction des parties cellulaires neuronales impliquées, leur terminologie sera donc différente :

- Synapse axono-axonale : entre axone et **axone**
- Synapse axono-somatique : entre axone et **soma**
- Synapse axono-dendritique : entre axone et **dendrite**



Les synapses ne peuvent être observées qu'à une échelle ultra-structurale (c'est-à-dire qu'en **ME**). Elles présentent une **asymétrie structurale et fonctionnelle**.

Trois régions sont distinguées : **deux compartiments cellulaires**, pré et post synaptiques, **séparés par un espace intercellulaire**, la fente synaptique dans laquelle sont libérés les **neuromédiateurs** (neurotransmetteurs et neuropeptides) issus du compartiment pré-synaptique.

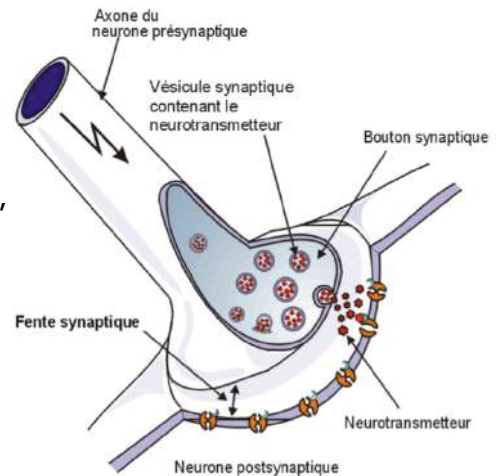
2.A) Compartiment cellulaire pré-synaptique

Il se trouve à l'extrémité renflée d'une terminaison axonale, au niveau du **bouton terminal ou bouton synaptique**. Il présente des **vésicules** cytoplasmiques contenant diverses molécules (neurotransmetteurs ou neuropeptides) qui sont libérés dans la fente synaptique par **exocytose**.

Des neurotransmetteurs de **nature différente** peuvent être contenus dans une **même vésicule**.

Deux types de vésicules sont distingués selon leur taille, leur localisation, leur forme, leur aspect, la nature des molécules contenues et la composition qualitative et/ou quantitative de leurs constituants membranaires.

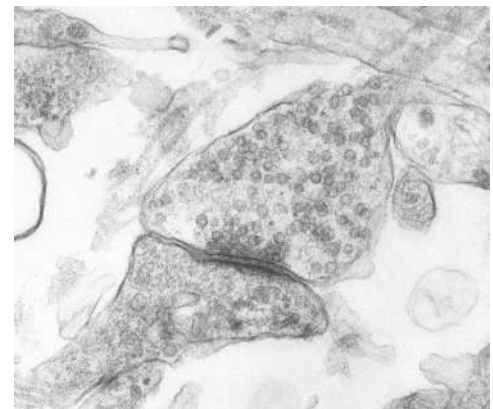
Un **épaississement** de la membrane plasmique bordant la fente synaptique est possible. Celui-ci résulte de la différenciation d'une structure grillagée du côté cytoplasmique de la membrane formant une **grille pré-synaptique** et dans laquelle se trouvent enchâssées les vésicules avant leur exocytose. On retrouve également des **canaux Ca^{2+} voltage-dépendants** au niveau des parois membranaires du bouton synaptique.



2.B) La fente synaptique

Elle est **étroite** (20 à 50nm d'épaisseur), c'est le lieu où sont déversés les contenus des vésicules pré-synaptiques.

Le confinement des produits libérés est assuré par la présence de **piéds astrocytaires** sur les côtés de la fente, ce qui limite le risque de diffusion des neurotransmetteurs hors de la fente. On y retrouve aussi des **enzymes**, permettant la **dégradation** des neuromédiateurs, ainsi que des **cadhérines** dans le domaine extracellulaire qui assurent, par leurs liaisons, la **stabilité** de la structure synaptique.



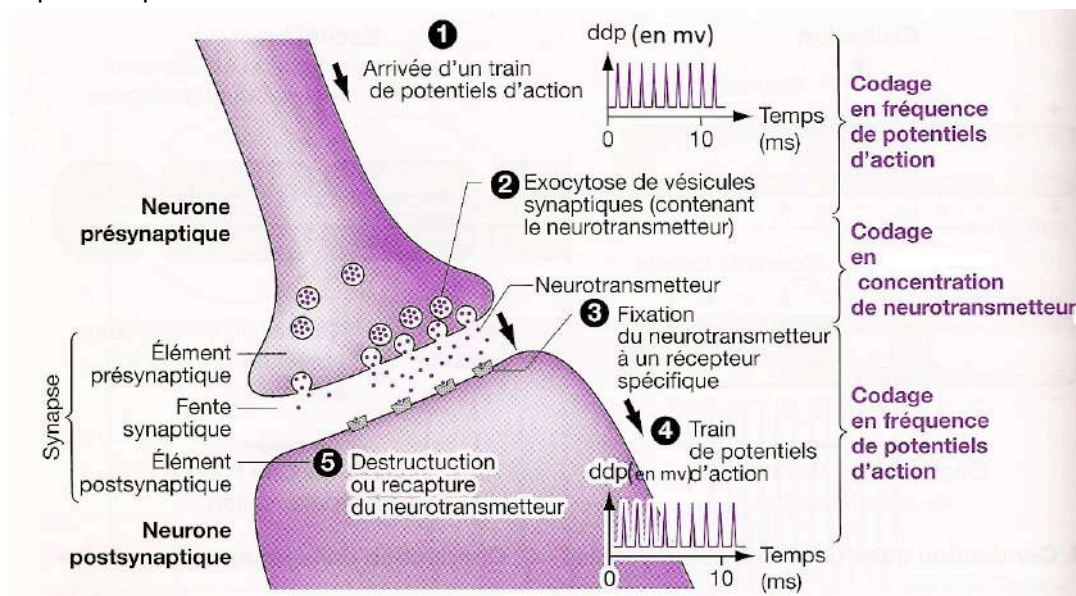
Synapse au MET

2.C) Le compartiment cellulaire post-synaptique

Il est localisé au niveau du soma, des dendrites, ou de l'axone. La membrane est généralement **épaisse** et apparaît **dense aux électrons** (donc bien visible en ME). À son niveau sont concentrés de **nombreux récepteurs** pour différents **neurotransmetteurs** et pour certains **métabolites** (récepteurs à des protéines G). De plus, sont présents des **canaux ioniques** qui s'ouvrent à la suite de la fixation d'un neurotransmetteur.

3. Fonctionnalité synaptique

- 1- Arrivée d'un potentiel d'action à l'extrémité du bouton terminal
- 2- Déclenchement de l'ouverture des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants
- 3- Influx rapide de Ca^{2+} dans l'axoplasme
- 4- Liaison du Ca^{2+} à la synaptotagmine présente à la membrane des vésicules synaptiques
- 5- Changement de conformation des protéines SNAREs assurant l'arrimage des vésicules à l'axolemme
- 6- Fusion entre les deux membranes en contact (membrane de la vésicule et du bouton synaptique)
- 7- Libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique par exocytose
- 8- Fixation des neurotransmetteurs aux récepteurs de la membrane post-synaptique
- 9- Ouverture des canaux Na^{2+}
- 10- Dépolarisation locale de la membrane de la cellule cible
- 11- Création d'un potentiel d'action qui se propage le long de la membrane plasmique



LES ETAPES DU FONCTIONNEMENT D'UNE SYNAPSE CHIMIQUE

Un phénomène de **recyclage des membranes** des petites vésicules ayant contenu des neurotransmetteurs s'effectue par **endocytose** avec la participation de molécules de **clathrine**. Cela donne lieu à la reformation de nouvelles vésicules synaptiques après un passage dans un compartiment endosomal. Cf BioCell

Selon la **nature** du transmetteur libéré, et selon celle des ions pénétrant dans le cytoplasme des cellules réceptrices, on distingue deux types de synapses :

- Les synapses excitatrices : provoquent une **dépolarisation** de la membrane post-synaptique
- Les synapses inhibitrices : provoquent une **hyperpolarisation** de la membrane post-synaptique

POINT PATHO : LA MALADIE DE PARKINSON

C'est une maladie **neurodégénérative** causée par la **mort** des neurones de la substance **noire** (ou Locus Niger) située à la base du cerveau, qui produisent de la **dopamine** (ce sont donc des neurones dopaminergiques).

La maladie entraîne une dégénérescence **lente et inexorable** dû à la baisse de sécrétion de dopamine, ce qui donne un **excédent relatif d'autres neuromédiateurs** (acétylcholine, glutamate).

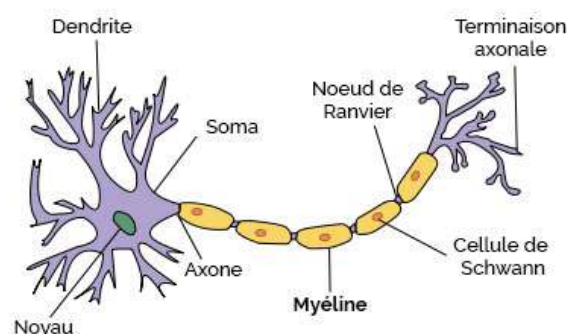
Le déficit de dopamine engendre une **difficulté à effectuer les mouvements (akinésie)**, tandis que le surplus d'acétylcholine est responsable de la **rigidité corporelle (avec des contractions musculaires douloureuses)** et de **tremblements au repos**.

L'approche thérapeutique se fait notamment par la prescription de **L-DOPA** pour compenser le déficit en dopamine.

III – Myéline & myélinisation

La myéline est un **agencement lamellaire spiralé** entourant un prolongement axonal. Cette structure résulte d'un **enroulement spiral étroit** de cellules gliales (oligodendrocytes dans le SNC, et cellules de Schwann dans le SNP) autour de l'axone.

Ces cellules ou leurs prolongements se positionnent **régulièrement** le long de l'axone et forment une **succession de gaines de myéline**, ou **internodes**, séparées entre elles par des segments libres axonaux, les **nœuds de Ranvier**.



1. Organisation structurale des gaines de myéline

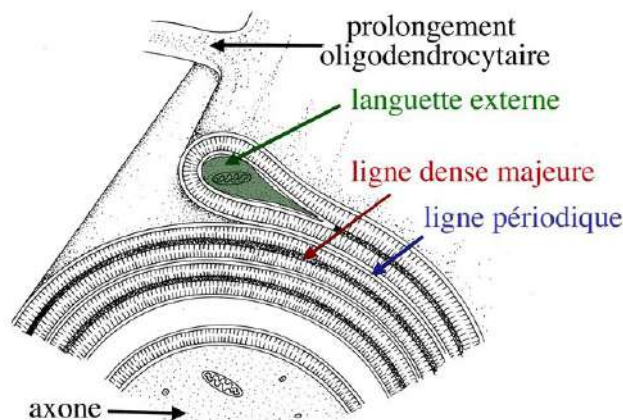
Au niveau de chaque spire, le contenu cytoplasmique de la cellule gliale concernée est éliminé et les **espaces intercellulaires disparaissent**. Il en résulte un **contact** plus ou moins étroit, voire des **fusions**, entre les différentes faces de la membrane plasmique de la cellule enveloppante.

A l'échelle ultrastructurale (donc en ME), on voit un **empilement des spires** : on en retrouve une **quarantaine pour les fibres myélinisées du SNC**. Il se traduit par une **alternance de lignes denses et claires** provenant de l'accolement plus ou moins intime entre les héli-membranes.

► Ligne dense majeure : elle résulte de la mise en contact des héli-membranes **internes** (ou **cytoplasmiques**) et se situe à l'emplacement où se trouvait le **cytoplasme**.

► Ligne dense mineure : elle résulte de la mise en contact de deux héli-membranes **externes** (ou **extracellulaires**) et se situe là où il y avait de l'**espace extracellulaire**.

► Ligne claire : elle se situe **entre deux lignes denses majeures** et contient elle-même **1 ou 2 lignes denses mineures** selon le degré de mise en contact des faces **externes** de la membrane plasmique.



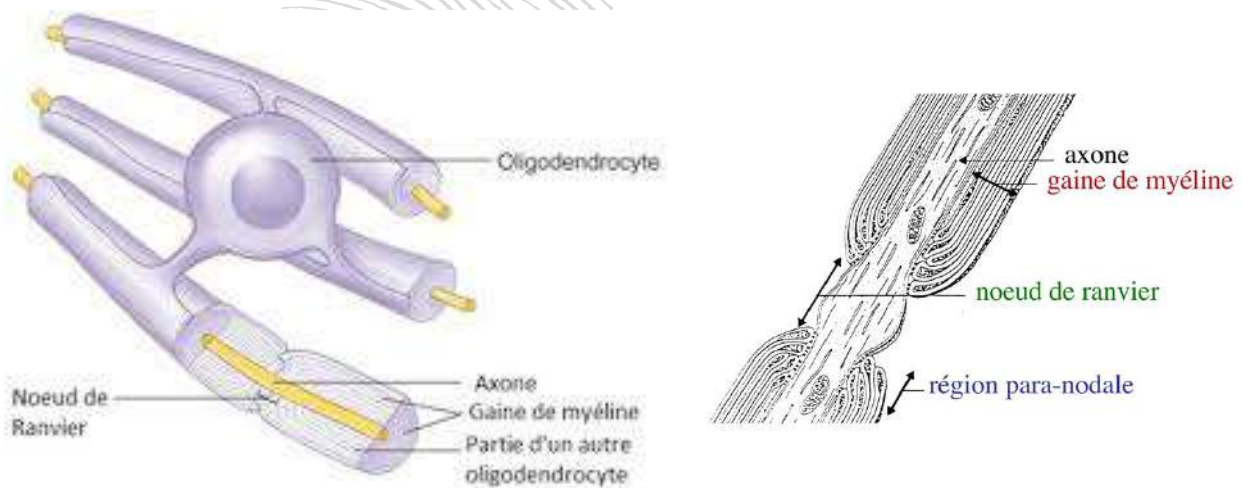
2. Distribution des structures myélinisées

2.A) Au niveau du SNC

La **couleur** des gaines de myéline entourant les fibres nerveuses confère aux tissus qui contiennent ces dernières le nom de substance **blanche**.

Ce sont les prolongements cytoplasmiques des **oligodendrocytes** qui sont à l'origine des gaines de myéline enveloppant les axones de manière **discontinue**.

Un oligodendrocyte peut par ses prolongements entrer en contact avec **plusieurs** fibres nerveuses et constituer des **internodes** sur chacune d'entre elles.



Les **internodes** correspondent aux territoires où il y a des gaines de myéline. Ils sont séparés les uns des autres par des segments axonaux renflés dépourvus de myéline, les **noeuds de Ranvier**. Ces derniers sont entourés par des **pieds astrocytaires** et des expansions cytoplasmiques de **cellules NG2+** (précurseurs des oligodendrocytes).

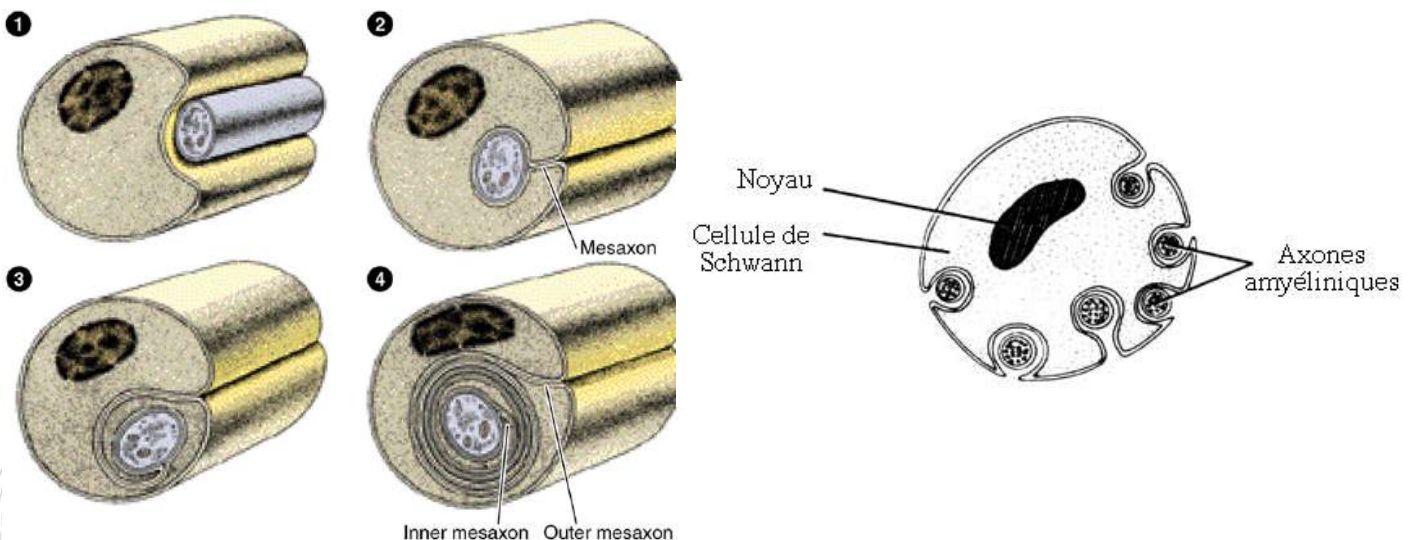
2.B) Au niveau du SNP

Au niveau du SNP, les fibres nerveuses **peuvent être ou ne pas être** myélinisées. Elles sont toutes en contact avec des cellules de Schwann qui, contrairement aux oligodendrocytes, sont entourées par un **lame basale**.

a) Les fibres nerveuses amyéliniques du SNP

Les axones sont, **individuellement ou rassemblés à plusieurs**, enveloppées par une succession de cellules de Schwann qui ne s'enroulent **pas de manière spiralée** autour d'eux.

Les prolongements nerveux sont enchâssés sur toute leur longueur dans des **anfractuosités longitudinales** de la cellule gliale (ils s'insèrent dans des gouttières de la cellule de Schwann). Les gouttières dans lesquelles les axones sont retenus sont refermées et la zone d'occlusion en contact avec l'extérieur est nommée **mésaxon**.



b) Les fibres nerveuses myélinisées du SNP

À un axone **unique** s'associe une **succession de cellules contigües**, les cellules de Schwann, chacune d'entre elles formant une gaine de myéline distincte séparée des internodes voisins par des nœuds de Ranvier.

Chaque cellule de Schwann présente une **couche cytoplasmique peu épaisse** autour de la myéline, la **gaine de Schwann**. Cette gaine de Schwann contient le **noyau**.

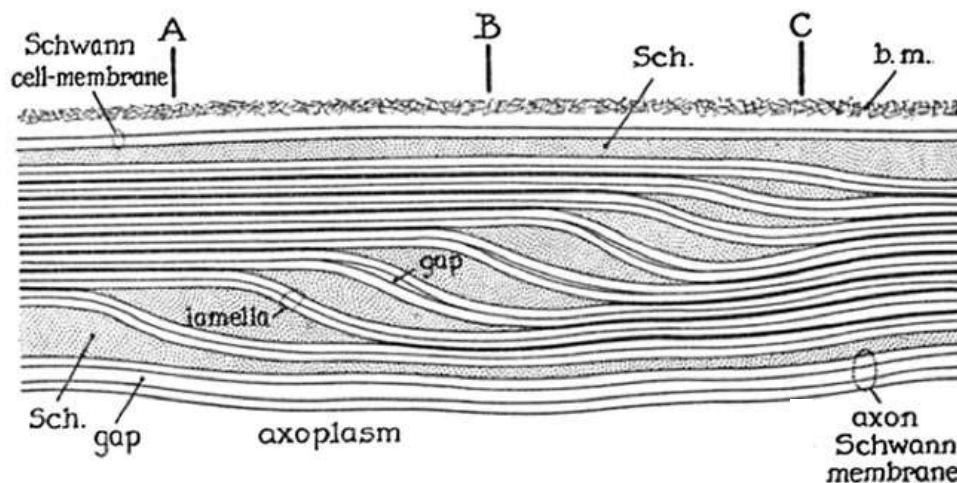
Une **lame basale** enveloppe l'ensemble des cellules et forme une **couche conjonctive mince** correspondant à une **gaine de Henlé**.

Gaine de **myéline** → Gaine de **Schwann** (couche cytoplasmique peu épaisse) → Gaine de **Henlé** (couche conjonctive mince)



Au sein de la gaine de la myéline de forme lamellaire spiralée compacte, on peut observer des **ruptures dans les lignes denses majeures et mineures**.

- Ruptures des lignes denses majeures : occasionnées par la **présence résiduelle d'un peu de cytoplasme**
- Ruptures des lignes denses mineures : occasionnées par le **décollement localisé des faces externes membranaires**



3. Composition chimique

Quelle que soit l'origine de la myéline, celle-ci est riche en **lipides (70%** de sa composition globale), ce qui lui confère la propriété d'être un **bon isolant électrique** du fait de son hydrophobicité.

Elle est composée essentiellement de **phospholipides**, de **glycolipides** (en particulier **galactosylcéramide** cf Bioch, qui est quasi inexistant dans les autres membranes) et de **cholestérol**.

Il existe des **différentes qualitatives et quantitatives** entre le SNP et le SNC dans la composition protéique de la myéline. En fonction du temps d'apparition et de leur localisation, ces protéines auront des rôles divers.

Certaines protéines existent, à des taux variables, dans les deux types de myéline, telles que **MBP** (*myelin basic protein*) ou **MAG** (*myelin associated glycoprotein*).

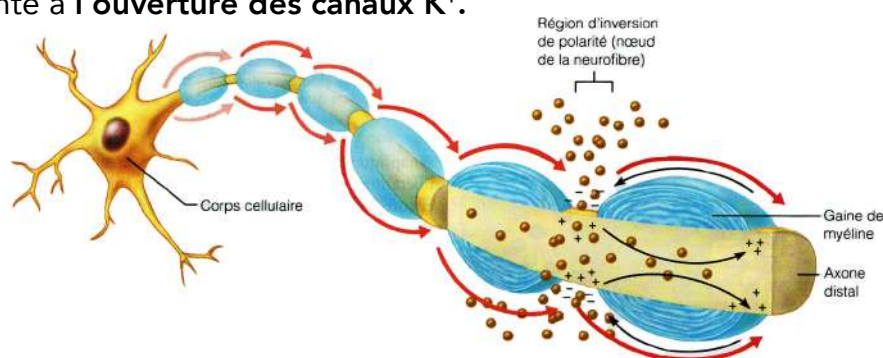
Protéines prépondérantes dans la myéline du SNC	Protéines prépondérantes dans la myéline du SNP
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Protéolipides PLP (<i>proteolipid protein</i>) ▶ MBP ▶ MOG 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Protéines PO (majoritaire), P1, P2 ▶ PMP22 ▶ Connexine Cx32 (au niveau des jonctions communicantes + au niveau des languettes paranodales + entre les cellules de Schwann adjacentes)

4. Conséquences fonctionnelles de la myélinisation

La myéline constitue un **bon isolant électrique** et seules les zones qui en sont dépourvues le long d'un axone myélinisé, c'est-à-dire les nœuds de Ranvier, constituent des sites de **moindre résistance électrique**. Au niveau de ces nœuds se trouve une grande concentration de **canaux sodiques voltage-dépendants** qui, en s'ouvrant, génèrent une **dépolarisation locale** et un potentiel d'action.

Cette dépolarisation ne peut pas s'étendre aux régions adjacentes myélinisées et ne peut se déplacer qu'au niveau du nœud suivant. La **propagation** de l'influx nerveux s'effectue donc de façon **saltatoire** le long de l'axone, d'un nœud de Ranvier à l'autre.

Les zones nodales redeviennent polarisées à la suite de **l'inactivation des canaux Na^+** de façon concomitante à **l'ouverture des canaux K^+** .



Ce type de conduction saltatoire est ainsi **économe en énergie**, car seuls les nœuds de Ranvier sont le siège de processus actifs (associés au fonctionnement des canaux ioniques).

► Fibres myélinisées : la conduction de l'influx nerveux se fait donc selon un mode **saltatoire**. La vitesse est **proportionnelle au diamètre** des fibres. La propagation de l'influx est **très rapide** ($\approx 100\text{m/s}$).

► Fibres amyéliniques : la vitesse est **proportionnelle à la racine carrée du diamètre**. La propagation est **moins rapide** (quelques m/s).

POINT PATHO : LA SCLÉROSE EN PLAQUE

C'est une maladie due à une **réaction inflammatoire** touchant la **myéline** aussi bien au niveau du cerveau qu'à celui de la moelle épinière.

On y retrouve des **foyers de démyélinisation** des fibres nerveuses du SNC se manifestant histologiquement sous la forme de **plaques brunâtres**.

Des troubles de conduction de l'influx **irréversibles** s'installent avec pour conséquence l'apparition de **pertes de fonction** se manifestant par un **ralentissement de la motricité** et des phénomènes de **paralysie** affectant les membres.

Cette maladie est considérée comme **auto-immune**, et son déclenchement semble être **multifactoriel** (facteurs génétiques, environnementaux, infection virale,...). L'évolution de la maladie est variable selon les patients et peut s'effectuer sous la forme de **poussées** pendant lesquelles les symptômes **augmentent d'intensité**.

IV – Le système nerveux central

Le SNC correspond au névraxe, qui **regroupe l'encéphale et la moelle épinière/spinale**.

Il est constitué de diverses catégories cellulaires **nerveuses** (neurones et cellules gliales) mais contient également des cellules autres que nerveuses telles que les cellules **endothéliales** des capillaires irriguant les tissus nerveux.

1. Les substances blanche et grise

1.A) La substance blanche

La substance blanche est **peu vascularisée** et contient de façon majoritaire les **axones myélinisés**. Ceux-ci sont regroupés en **faisceaux** entre lesquels sont localisées de cellules gliales :

- **Astrocytes riches en gliofibrilles** et possédant le **longs** prolongements **peu** ramifiés
- **Oligodendrocytes inter-fasciculaires** s'insérant entre les fibres myélinisées

La gaine de myéline des axones est produite par les **oligodendrocytes**, et c'est l'abondance d'axones myélinisés qui **confère une couleur blanche** aux territoires comportant des axones.

La substance blanche est **dépourvue de synapses**. Son rôle est **d'assurer le transfert de l'information nerveuse**.

B. La substance grise

La substance grise contient **les corps cellulaires des neurones, leurs dendrites et des cellules gliales**. C'est à son niveau que se trouve **l'ensemble des synapses du SNC**.

On estime que la substance grise cérébrale comporte **10^4 à 5×10^4 neurones par mm^3** qui établissent **10^8 à 5×10^8 connexions nerveuses**.

La substance grise est une **zone d'initiation des signaux et d'intégration des informations**.

Entre les neurones, on retrouve des cellules gliales et des capillaires :

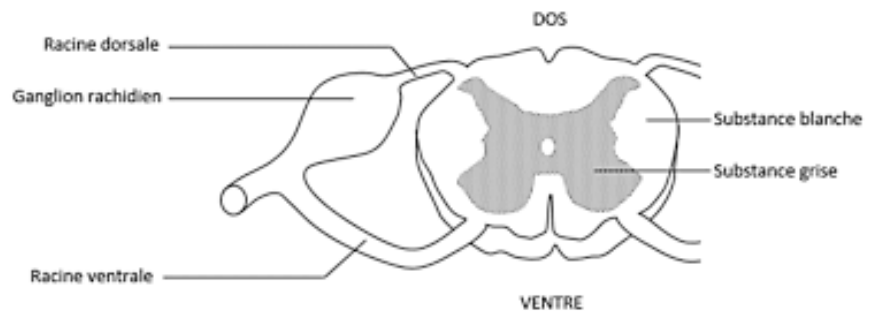
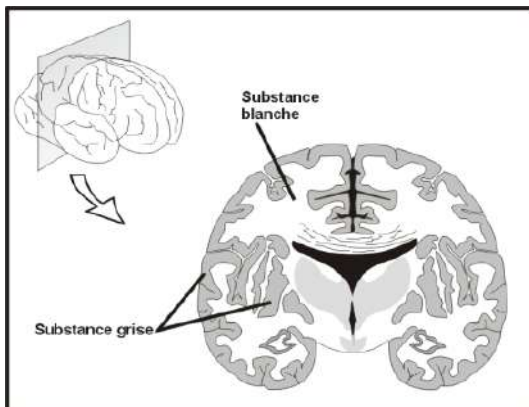
- **Astrocytes pauvres en gliofibrilles** et à prolongements **courts ramifiés**
- **Oligodendrocytes satellites** étroitement associés aux péricaryons neuronaux

L'espace amorphe entre les corps cellulaires des différents types de cellules et les capillaires correspond au **neuropile**. Il se caractérise par un **enchevêtrement de prolongements cytoplasmiques** issus des neurones et des cellules gliales. Il est le siège de **nombreux échanges métaboliques**.

C) Distribution tissulaire des substances blanche et grise

Dans les hémisphères cérébraux et le cervelet, la substance **grise** se trouve dans les régions **corticales** (périphériques) sous forme de couche épaisse, tandis que la substance **blanche** est **centrale**.

Dans la moelle spinale, c'est l'inverse, la substance **grise** se situe dans la zone **profonde** et la substance **blanche** est en position **périphérique**.



2. Compartimentation du SNC

Le SNC comporte deux compartiments liquidiens, l'un **vasculaire**, constitué par l'irrigation sanguine, l'autre correspondant au **liquide cérébro-spinal LCS** (ou céphalo-rachidien LCR).

Entre le tissu nerveux et chacun de ces deux compartiments s'effectuent **en continu des échanges de métabolites d'ions et d'eau**, qui sont soumis à un **contrôle strict**. Les structures tissulaires constituant les sièges de ces échanges forment des **barrières sélectives** restreignant, en quantité et en qualité, le passage de l'eau et de ses solutés.

2.A) La barrière hémato-encéphalique

C'est la **barrière entre le sang et le tissu nerveux**. Elle est constituée par la **paroi endothéliale des capillaires sanguins** irriguant l'encéphale et les **expansions cytoplasmiques astrocytaires**.

L'endothélium de ces capillaires est **continu**, c'est-à-dire formé par des cellules endothéliales **jointives**, scellées entre elles par des jonctions **occlusives** et reposant sur une **lame basale** dans laquelle s'insèrent des **péricytes**.

Des **expansions astrocytaires** (pieds astrocytaires) s'interposent **entre cette lame basale et les neurones**, ce qui empêche l'existence d'un contact direct entre les neurones et la paroi des capillaires.

Certains **transporteurs membranaires** assurent, à partir du flux sanguin, le passage **sélectif** de **glucose**, **d'acides aminés** et de **peptides** vers le tissu nerveux.

D'autres **refoulent** de manière tout aussi sélective certains molécules.

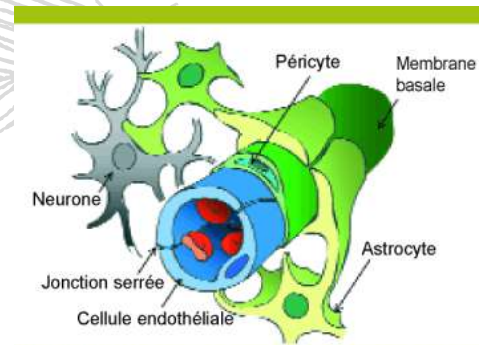


Figure 1 Représentation schématique des composants histologiques de la barrière hémato-encéphalique

Différents neuromédiateurs (glutamate, sérotonine, dopamine, ...) **ne passent pas** cette barrière alors que des **substances liposolubles** (alcool, anesthésiques ou drogues) peuvent passer facilement par **diffusion**.

Certaines régions cérébrales, comme la **base de l'hypothalamus**, sont irriguées par des capillaires à paroi endothéliale **non continue mais fenêtrée**, ce qui rend possible le passage **bidirectionnel** entre le tissu nerveux et le sang **d'hormones et de neuromédiateurs**.



2.B) La barrière entre le LCR et le névraxe

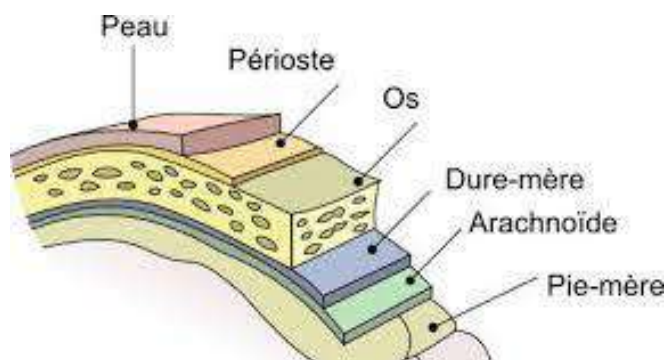
Elle est formée par les **astrocytes marginaux** et les **épendymocytes**.

a) La barrière entre le tissu cérébral et l'espace sous-arachnoïdien

Le SNC est totalement entouré par des méninges, constituées de 3 couches :

- ▶ **La dure-mère** : couche externe, en contact avec le tissu **osseux**
- ▶ **L'arachnoïde** : couche intermédiaire, comporte un **réseau de travées** délimitant des espaces dans lesquels circule le **LCR**, l'ensemble constitué l'espace sous-arachnoïdien
- ▶ **La pie-mère** : couche interne, en contact avec le tissu **nerveux**

Cette barrière se situe au niveau du cortex cérébral au contact des **méninges** et est constitué par les prolongements juxtaposés émis par des **astrocytes marginaux**. Ces derniers reposent sur une couche de **collagène** et de fibres **élastiques** plaquée contre la couche cellulaire de la pie-mère.



b) La barrière entre le tissu nerveux et le contenu ventriculaire et canalaire

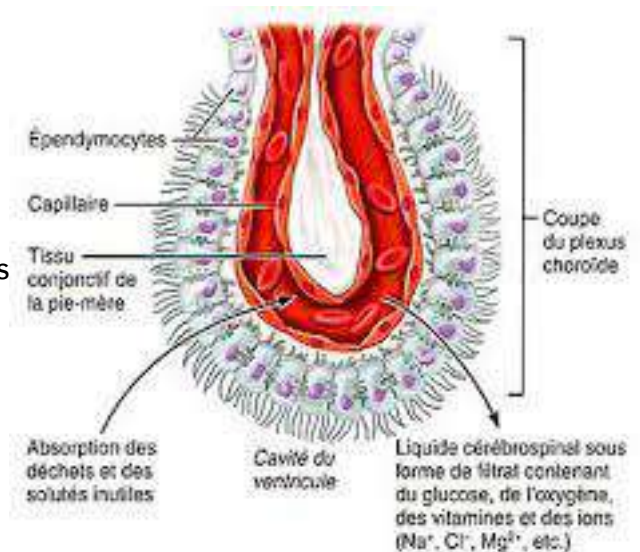
Cette barrière **borde les cavités** ventriculaires de l'encéphale (ventricules latéraux des hémisphères cérébraux, 3^{ème} ventricule, 4^{ème} ventricule) **et le canal de l'épendyme**. Elle est constituée par une couche **d'épendymocytes ciliés** formant une structure **pseudo-épithéliale** dépourvue de lame basale.

Au niveau de cette barrière se produit des **échanges hydriques** entre le LCR et le compartiment liquidien de l'espace intercellulaire du tissu nerveux, ainsi que des **processus de phagocytose** de particules contenues dans le LCR.

c) La barrière entre le milieu sanguin et le LCR

Elle se situe au niveau des **plexus choroïdes** (situés au niveau des parois médianes des ventricules latéraux). Les plexus choroïdes correspondent à des expansion cellulaires plissées et se projetant dans les ventricules. Ces expansions sont constituées de **pie-mère richement vascularisée** et accolée à une **couche d'épendymocytes** présentant une **bordure en brosse**.

Les plexus choroïdes produisent le **liquide céphalorachidien** présent autour du cerveau et dans le canal épendymaire. Ils sont le siège de **mouvements d'eau et de transports actifs d'ions Na^+ et Cl^-** , entre le sang contenu dans les capillaires et le compartiment liquidien des ventricules. Cela permet de **réguler la composition** du LCR.



VI – Le système nerveux périphérique

Il possède deux composantes :

- Sensorielle : elle connecte les **récepteurs sensoriels** à l'encéphale et à la moelle
- Motrice : elle assure les **liens fonctionnels** depuis l'encéphale et la moelle vers les organes effecteurs

On distingue aussi le **système nerveux somato-moteur** qui concerne les muscles striés, et le système nerveux autonome ou végétatif qui concerne les muscles lisses, cardiaque et les glandes.

Anatomiquement, le SNP se présente sous la forme de deux structures principales : des **nerfs**, formés par des faisceaux d'axones accompagnés de cellules de soutien, et des **ganglions**, constitués par des corps cellulaires de neurones et des cellules de soutien.

1. Les neurones périphériques

Un nerf est un **groupe de fibres nerveuses constituées d'axones**. Les corps cellulaires des axones sont situés soit dans la substance **grise** du **SNC**, soit dans les **ganglions nerveux** du **SNP**.

Les axones du SNP sont associés à des cellules de **Schwann** développant ou non une gaine de myéline.

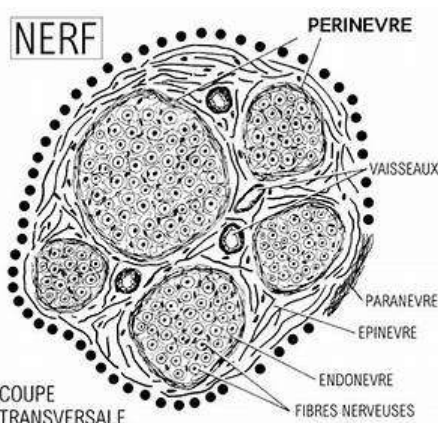
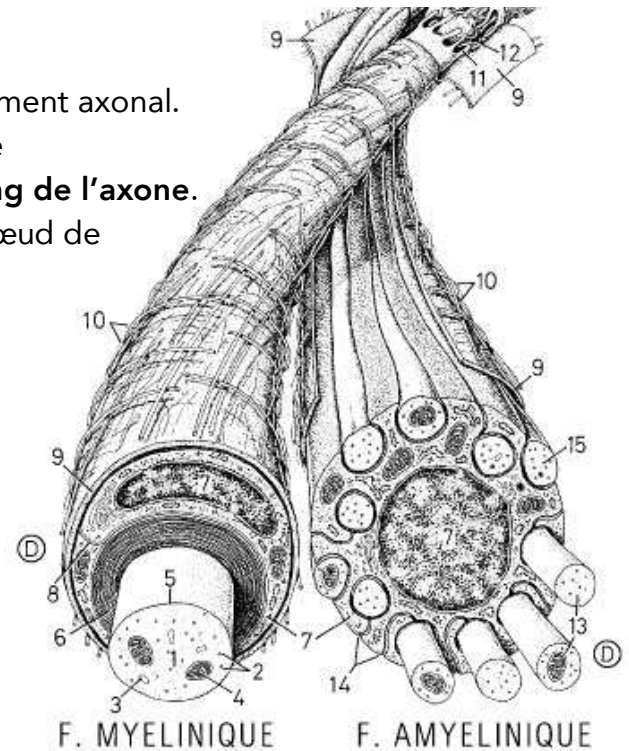
1.A) Les fibres nerveuses périphériques myélinisées

Elles sont constituées par un axone **unique** associé à une succession de cellules de Schwann qui s'enroulent de manière **spiralee** autour du prolongement axonal. Une cellule de Schwann va ainsi constituer une gaine de myéline formant ainsi **un internode unique le long de l'axone**. Chaque internode est séparé de son voisin par un nœud de Ranvier.

1.B) Les fibres nerveuses périphériques amyéliniques

Ces fibres contiennent **plusieurs axones** associés à une **succession** de cellules de Schwann dans lesquelles les axones sont plus ou moins enchâssés dans des **invaginations** de la surface cellulaire.

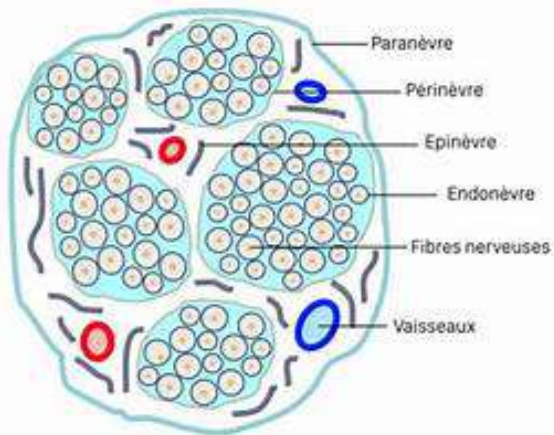
1.C) Les nerfs



Les nerfs du SNP comportent un **nombre variable d'axones myélinisés ou non myélinisés** issus de neurones localisés dans le cerveau, la moelle épinière ou dans des ganglions. Ces fibres nerveuses sont rassemblées en des **faisceaux** (ou fascicules) et un nerf est constitué par un **regroupement** de faisceaux.

Trois couches successives s'observent autour des fibres nerveuses :

- **L'épinèvre** : c'est la paroi externe du nerf d'où partent des travées conjonctives qui séparent les faisceaux entre eux. C'est un **tissu conjonctif dense** richement **vascularisé**, contenant plusieurs types cellulaires dont les **fibroblastes** à l'origine de fibres de **collagène orientées longitudinalement** et de quelques fibres **élastiques**.
- **Le périnèvre** : il délimite chaque faisceau et est formé de couches de **cellules périneurales aplaties** entourées d'une **lame basale** et qui constituent une barrière étanche. Les cellules de chaque couche sont reliées entre elles par des **jonctions serrées**. Entre ces couches on retrouve des fibres de **collagène disposées transversalement et longitudinalement**.
- **L'endonèvre** : il s'insinue entre les fibres nerveuses d'un même faisceau et est un **tissu conjonctif lâche**. Il comporte des **capillaires sanguins** et des **fibroblastes** noyés dans une MEC contenant de fines fibres de **collagène** et des **microfilaments**.



Les nerfs véhiculent dans les deux sens des informations entre les centres nerveux du SNC (cerveau et moelle épinière) et le reste de l'organisme.

Ils comportent des fibres nerveuses qu'on peut distinguer en fonction de la direction des informations échangées :

- Fibres afférentes : influx nerveux **de la périphérie vers les centres nerveux**
- Fibres efférentes : influx nerveux inverse qui va **du centre vers la périphérie**

On peut aussi diviser les nerfs selon leurs fonctions :

- **Nerfs moteurs** : constituent l'innervation des muscles squelettiques par des fibres **myélinisées** et celle des glandes, des muscles lisses et du cœur par des fibres **amyéliniques ou peu myélinisées**.
- **Nerfs sensitifs** : transmettent des informations sensorielles **depuis des organes récepteurs jusqu'aux centres nerveux du SNC**.
- **Nerfs mixtes** : contiennent à la fois des fibres sensibles (afférentes) et des fibres motrices (efférentes).

2. Les ganglions nerveux

Ce sont des **amas de corps cellulaires neuronaux** situés dans un **enchevêtrement de dendrites et d'axones**. Il existe deux types de ganglions : les ganglions **sensitifs** et les ganglions du **système sympathique**.

2.A) Les ganglions sensitifs

Ces ganglions sont **situés sur le trajet de nerfs sensitifs**. Ce sont les ganglions **spinaux** (ou rachidiens) et les ganglions localisés sur les **nerfs sensitifs crâniens**. Ils refferment le **soma des neurones sensitifs en T** entourés par des cellules **satellites** et du **conjonctif**.

Ces ganglions sont **dépourvus** de synapses.

2.B) Les ganglions du système nerveux végétatif

Ils contiennent les **corps cellulaires des neurones végétatifs** qui innervent les muscles lisses, les glandes, et le muscle cardiaque. Ils constituent des centres de contrôle d'un grand nombre de comportements viscéraux **involontaires** comme le péristaltisme digestif.

Contrairement au type précédent, ces ganglions **possèdent des synapses**.

THE END