

Neurophysiologie

M. Yves LAPORTE, professeur

Le cours de cette année a été principalement consacré à l'étude du fonctionnement des récepteurs articulaires, de leurs projections centrales et de leur rôle dans la sensibilité à la position.

Les articulations renferment quatre sortes de récepteurs sensitifs : des corpuscules de Ruffini, des organes de Golgi, quelques corpuscules paciniformes et de nombreuses terminaisons libres. Les corpuscules de Ruffini et les corpuscules paciniformes sont situés dans la capsule articulaire, les organes tendineux dans les ligaments articulaires. Les terminaisons libres ont été surtout observées dans la synoviale. Seuls les récepteurs innervés par des fibres myélinisées de diamètre compris entre 2 et 15 μm (organes de Golgi, corpuscules de Ruffini et corpuscules de Vater-Pacini) ont fait l'objet d'études électrophysiologiques systématiques.

L'étude des conditions dans lesquelles certains de ces récepteurs sont activés a donné lieu à des observations contradictoires. Il en résulte que le rôle prépondérant attribué classiquement aux récepteurs articulaires dans la perception de la position des pièces du squelette est dans une certaine mesure remis en question.

Les premières études électrophysiologiques des récepteurs articulaires ont porté sur l'articulation du genou du Chat. L'activité de fibres afférentes uniques préparées par dilacération du nerf articulaire postérieur était enregistrée dans diverses conditions de position et de déplacement articulaires (Boyd, Roberts, Skoglund). Ces travaux complétés par l'identification histologique des récepteurs responsables des réponses enregistrées, conduisirent à des conclusions relativement simples : les corpuscules de Ruffini et les organes de Golgi sont des récepteurs à adaptation lente ; chacun d'entre eux est activé pour des positions articulaires comprises à l'intérieur d'un angle de 15 à 30 degrés. Les corpuscules de Ruffini codent la vitesse et la direction des mouvements articulaires mais il ne semble pas qu'ils puissent signaler la position articulaire parce qu'ils sont très sensibles à la tension des muscles péri-articulaires. Le codage de la position articulaire est attribué

aux organes de Golgi. Les corpuscules paciniformes présentent une adaptation très rapide et ne sont activés que pendant les mouvements articulaires ; ils pourraient être des récepteurs d'accélération. L'équipement sensitif des articulations paraissait donc capable d'assurer à lui seul la perception des positions et des mouvements articulaires, d'autant plus qu'à la même époque on estimait que les récepteurs intramusculaires ne jouaient aucun rôle dans cette modalité sensorielle.

Ce schéma simple devait être remis en question par les observations de Burgess et Clark qui portèrent sur un nombre élevé de récepteurs de l'articulation du genou du Chat. Dans ces expériences, les décharges de fibres afférentes d'origine articulaire étaient enregistrées dans des filaments de racines dorsales et non au niveau des nerfs articulaires, ce qui permettait d'explorer l'activité des récepteurs dans toutes les positions articulaires. Ces auteurs rapportèrent que la quasi-totalité des récepteurs à adaptation lente n'était activée que pour des positions proches de la flexion et de l'extension maximales et que moins de 5 % d'entre eux étaient activés pour des positions articulaires moyennes. Plus surprenant, ils constatèrent que 70 % de ces récepteurs étaient activés aussi bien par la flexion maximale que par l'extension maximale. En outre, ils observèrent que la succinylcholine augmentait la fréquence de décharge de la plupart des récepteurs actifs en position articulaire moyenne, ce qui suggérait que ces récepteurs étaient des fuseaux neuromusculaires situés dans des muscles voisins.

Ferrel, à la suite d'une étude récente des récepteurs de cette même articulation rapporte toutefois des résultats sensiblement différents : cet auteur estime en particulier à 20 % le nombre des récepteurs activés en position intermédiaire. Il constate que leur fréquence de décharge après adaptation est liée monotoniquement à la position articulaire et ne suit pas une courbe en cloche définissant un angle d'activation. Il affirme en outre que la succinylcholine n'est pas spécifique des fuseaux neuromusculaires car il a observé que cette drogue est susceptible d'activer aussi les récepteurs situés dans les ligaments articulaires. Toutefois Ferrel, comme Burgess et Clark, trouve qu'une proportion élevée de récepteurs est activée aussi bien par la flexion que par l'extension maximale.

Carli et *al.* ont constaté que les récepteurs à adaptation lente de l'articulation de la hanche du Chat déchargent eux aussi suivant une relation monotone, tout au moins sur une partie du parcours effectué par le fémur dans une direction donnée. Une de leurs observations paraît bien montrer que la position n'est pas le paramètre spécifiquement codé par ces récepteurs ; en effet, un récepteur donné peut être activé de la même manière pour des positions de l'articulation de la hanche très différentes, par exemple adduction et rotation interne.

Les seules articulations dont les récepteurs déchargent monotoniquement entre les deux positions articulaires extrêmes sont les articulations costo-vertébrales (Godwin-Austen). 70 % des récepteurs de ces articulations relativement simples voient leur fréquence de décharge croître pour des déplacements des côtes vers l'arrière et 30 % pour des déplacements vers l'avant.

Ces données expérimentales partiellement contradictoires imposent une certaine prudence dans l'appréciation des paramètres qui sont réellement codés par les récepteurs articulaires à adaptation lente mais il paraît improbable que l'un d'entre eux soit la position articulaire elle-même. Il est sans doute significatif qu'après mobilisation passive de l'articulation du genou en extension forcée la fréquence de décharge des récepteurs à adaptation lente soit proportionnelle à la valeur du couple qui maintient l'articulation dans cette position (Grigg). La valeur de ce couple est nulle pour des angles articulaires compris entre 70 et 150° mais elle croît très rapidement pour des positions voisines de la flexion maximale ou de l'extension maximale qui sont précisément celles pour lesquelles la grande majorité des récepteurs entrent en activité.

Les travaux sur les projections cérébelleuses et cérébrales des afférences articulaires ont ensuite été étudiés. Les fibres provenant des corpuscules de Ruffini établissent des connexions monosynaptiques avec les cellules de Clarke (Lindström et Takata) et leur stimulation provoque des réponses relativement importantes dans le lobe antérieur du cervelet (Belcari *et al*). Environ 13 % des fibres des faisceaux spinocérébelleux dorsaux sont activés par des récepteurs articulaires. Certaines d'entre elles sont activées par des afférences provenant de plusieurs articulations. En outre un certain nombre de cellules de Clarke sont le siège d'une convergence polymodale (musculaire, cutanée, articulaire) (Kuno *et al*). Chez le Chat, les projections articulaires sur le cortex cérébral ont été mises en évidence dans les aires sensibles I et II ainsi que dans une région située en avant de la fossette postcruciale (Andersen *et al*). L'étude du trajet intraspinal des projections des fibres articulaires du genou a réservé une surprise. Selon Burgess et Clark, aucune des fibres provenant des récepteurs à adaptation lente (Ruffini, Golgi) n'emprunte les colonnes dorsales; seules les fibres provenant des récepteurs paciniformes cheminent dans cette voie.

Très peu de travaux expérimentaux ont été consacrés aux actions réflexes des fibres articulaires. Chez l'animal spinal, les réflexes monosynaptiques du quadriceps et du gastrocnémien sont respectivement inhibés et facilités lorsque l'articulation du genou est mise en extension forcée (Skoglund). Chez l'animal décérébré, la dorsiflexion de la cheville après exérèse de la peau recouvrant la cheville et tenotomie achilléenne augmente l'activité des unités motrices du gastrocnémien ipsilatéral; cette action disparaît après anesthésie de l'articulation (Freeman et Wyke).

L'activité locomotrice chez le Lapin est modifiée par l'anesthésie des articulations de la hanche, du genou et de la cheville (G. Viala). En position de flexion complète du membre postérieur, l'activation alternée des motoneurons extenseurs et fléchisseurs qui est déclenchée par un stimulus réflexogène débute toujours par une période d'activité des muscles extenseurs. Après élimination des afférences articulaires, ce sont au contraire les motoneurons fléchisseurs dont l'activité précède celle des extenseurs.

Mountcastle *et al* ont observé des cellules du thalamus ventrobasal dont l'activité est remarquablement liée à la position ainsi qu'au déplacement du genou contralatéral. Etant donné le comportement des récepteurs à adaptation lente du genou lorsque l'angle femoro-tibial est compris entre 25 et 120°, on peut se demander si l'activation de ces cellules thalamiques est seulement conditionnée par celle des récepteurs articulaires.

De nombreuses observations ont été faites chez l'Homme pour essayer de déterminer la part respective que prennent les récepteurs articulaires, intramusculaires et cutanés dans la perception de la position articulaire et des mouvements articulaires.

Malgré les limitations techniques inhérentes à cette expérimentation, il semble que l'on puisse dégager plusieurs conclusions. Les récepteurs articulaires ne sont pas les seuls responsables de la kinesthésie. En effet, après exérèse complète, pratiquée pour des raisons thérapeutiques, de toutes les articulations métacarpo-phalangiennes et mise en place de prothèses siliconées entre les deux extrémités osseuses, les sujets opérés perçoivent correctement la mobilisation de leurs doigts (Cross et McCloskey). De même, après anesthésie locale de la base de l'index qui exclut les récepteurs des articulations phalangiennes ainsi que les récepteurs de la peau des doigts, les sujets sont encore capables de percevoir la mobilisation passive de leurs phalanges et d'apprécier le sens dans lequel s'effectue ce déplacement ; il faut toutefois que le déplacement articulaire ne soit pas inférieur à 10-20° et que sa vitesse soit supérieure à 1°/sec. Le sens de la position persiste, bien que diminué, surtout si les muscles fléchisseurs et extenseurs sont volontairement contractés (Goodwin *et al*).

La participation des récepteurs articulaires est cependant démontrée par la constatation que le déplacement angulaire minimal de l'articulation métacarpophalangienne perçu par des sujets augmente sensiblement après anesthésie de cette articulation (Provins).

Gandevia et McCloskey ont récemment tiré parti d'une condition anatomofonctionnelle particulière pour apprécier quantitativement le rôle complémentaire des afférences articulaires, musculaires et cutanées dans la kinesthésie. Leurs observations ont porté sur l'articulation de la phalange terminale du médius dans deux situations expérimentales. Dans la première, le médius est

fléchi alors que les autres doigts sont en extension complète (la 2^e phalange du médus étant immobilisée) ; dans la seconde, les doigts sont tous librement fléchis. Dans le premier cas, la mobilisation de la phalange terminale est sans action sur la longueur des muscles fléchisseur et extenseur des doigts, dans le second elle retentit sur ces muscles. Les scores des sujets interrogés sur l'existence d'un déplacement de 10 degrés et sur son sens ont été comparés dans les deux conditions. Ces scores sont identiques lorsque la vitesse angulaire des déplacements dépasse 6 à 8° par seconde. Par contre, pour des vitesses plus lentes ils sont très significativement inférieurs lorsque les récepteurs intramusculaires sont fonctionnellement exclus. Après exclusion des récepteurs articulaires et cutanés par anesthésie de la base du médus les scores des sujets étaient extrêmement variables quand les muscles étaient relâchés mais redevenaient excellents dès que ceux-ci étaient légèrement contractés. Ces auteurs n'ont pu cependant déterminer la part respective des récepteurs articulaires et cutanés, les tentatives d'anesthésie sélective des récepteurs cutanés ayant toutes échoué. On peut espérer que les études actuellement entreprises chez l'Homme par Vallbo sur l'activité des fibres afférentes cutanées au cours des déplacements passifs des doigts donneront une réponse satisfaisante à cette question.

La motricité oculaire a fait l'objet de plusieurs séminaires : anatomie fonctionnelle des voies de l'oculomotricité (P. Angaut). Voies de la proprioception des muscles extraoculaires (C. Batini). Electrophysiologie des voies oculomotrices (A. Berthoz). Rôle des interneurons dans le contrôle du réflexe vestibulo-oculaire (S. Tyc-Dumont et G. Horcholle-Bossavit). Couplage électronique dans le contrôle oculomoteur (H. Korn). Stratégies d'exploration oculaire et reconnaissance des formes (P. Viviani). Régulation de la saccade et de la poursuite oculaires (M. Jeannerod). Motricité oculaire et développement perceptif (M. Imbert). Motricité oculaire et régulations posturales (M. Berthoz).

Y. L.

TRAVAUX DU LABORATOIRE

Les travaux de recherche continuent à être poursuivis dans trois domaines : motricité, physiologie sensorielle et neuropharmacologie biochimique.

I. — Motricité

Les recherches ont porté essentiellement sur l'innervation des fuseaux neuromusculaires.

— La distribution des axones fusimoteurs dont la stimulation augmente la sensibilité à la position des terminaisons secondaires a été déterminée à l'aide de la méthode de la déplétion glycogénique. Cette étude a été faite sur des fuseaux du muscle tenuissimus du Chat qui présentent l'avantage de pouvoir être localisé avec précision. Les expériences ont consisté à rechercher celui des axones fusimoteurs qui augmentait la sensibilité à la position d'une terminaison secondaire appartenant à un fuseau déterminé et à stimuler répétitivement cet axone d'une manière prolongée de façon à provoquer la déplétion en glycogène des fibres musculaires intrafusales que cet axone activait. L'examen histologique des fuseaux a montré que la capacité d'un axone fusimoteur à augmenter la sensibilité des terminaisons secondaires n'est pas due à l'activation d'un type particulier de fibres intrafusales mais qu'elle résulte de la mise en jeu simultanée de la quasi-totalité des fibres musculaires intrafusales à chaîne (L. Jami et J. Petit).

— Des recherches histophysiologiques ont été entreprises en collaboration avec D. Barker de l'Université de Durham (Angleterre) afin de déterminer la nature des terminaisons motrices des axones squelette-fusimoteurs (axones β). Ces expériences consistent à faire dégénérer tous les axones γ innervant les fuseaux d'un muscle donné (muscles tenuissimus, lombricaux superficiels et abductor digiti quinti) et à conserver intacts quelques axones moteurs de vitesse de conduction supérieure à 50 m/s, parmi lesquels se trouvent des axones β . L'élimination des axones γ se fait en sectionnant les filaments de racines ventrales qui renferment ces axones identifiés par stimulation antidromique des nerfs moteurs. Ces expériences se sont heurtées jusqu'à maintenant à deux difficultés : une imprégnation à l'argent des terminaisons nerveuses souvent imparfaite et un bourgeonnement précoce des terminaisons motrices intactes qui rend difficile leur identification (Barker, Emonet-Dénand, Laporte et Stacey).

Le système fusorial neuromusculaire responsable des effets dynamiques (axones β et γ dynamiques et fibres musculaires intrafusales à sac du type B1) présente une très grande résistance à la fatigue. Après stimulation répétitive ininterrompue à 300-450/sec pendant 20-30 sec, les effets dynamiques (appréciés par l'augmentation de l'index dynamique et de l'amplitude des réponses à des stimulus périodiques) restent pratiquement inchangés. Les effets d'une stimulation comparables d'axones γ statiques sont complexes. Certains disparaissent très rapidement alors que d'autres présentent une résistance comparable à celle des actions dynamiques. Cette hétérogénéité qui est sans doute due à la distribution intrafusale des axones statiques, pourrait être mise à profit pour déterminer le rôle des différents types de fibres intrafusales innervées par ces axones (Emonet-Dénand et Laporte).

— Les poststimulus histogrammes de décharge des terminaisons primaires observés après stimulation d'axones statiques ont été étudiés pour des lon-

guez musculaires constantes et au cours de variations périodiques de longueur. Certaines hypothèses concernant la contribution respective des ramifications des terminaisons primaires situées sur chacune des trois sortes de fibres musculaires intrafusales ont été présentées (Emonet-Dénand, Hulliger, Matthews et Petit).

II. — *Physiologie sensorielle*

a) *Développement postnatal du système visuel*

La poursuite de l'étude du développement postnatal des réponses des cellules du cortex visuel chez le Chaton a montré que les propriétés spécifiques acquises au cours du développement normal ou d'une restauration rapide pouvaient encore régresser si l'animal était remis dans l'obscurité avant la douzième semaine. Les plus stables des neurones spécifiques ont des particularités (binocularité, répartition des orientations de leurs champs récepteurs) semblables à celles des neurones spécifiques initiaux ce qui suggère que ces deux sortes de neurones appartiennent à une seule et même catégorie. Il est concevable que cette catégorie de cellules puisse retentir sur le développement des autres cellules du cortex visuel (Buisseret et Gary-Bobo).

Il a d'autre part été constaté que si l'interaction binoculaire est supprimée à la naissance par énucléation unilatérale ce contingent initial de cellules spécifiques se maintient en l'absence d'expérience visuelle (Y. Frégnac, P. Buisseret, E. Bienenstock, E. Gary-Bobo, M. Imbert). Une série d'enregistrements unitaires de longue durée a montré que la sélectivité à l'orientation, mesurée par l'exploration aléatoire du champ récepteur, est une propriété très stable dès l'âge de 3 semaines (E. Bienenstock, Y. Frégnac).

Le début de la période de sensibilité à la privation binoculaire a été déterminé par une analyse de régression multiple et de covariance. Un modèle de maturation de la sélectivité à l'orientation a été proposé. La simulation numérique suggère qu'une expérience visuelle de durée restreinte permet l'expression d'une cinétique à coefficients dépendant du temps, masquée jusque-là par l'absence d'expérience visuelle (Y. Frégnac).

Une étude comportementale de la perception visuelle chez le Chat élevé normalement ou à l'obscurité totale est poursuivie. Les sujets sont entraînés quotidiennement suivant une procédure de renforcement positif à intervalles variables déclenchés par un générateur d'intervalles à probabilité constante (Grandjean, Frégnac, Rouxel). Entre deux renforcements une période de moindre variabilité du débit de réponses est définie pour chaque sujet (Frégnac, Gary-Bobo). Les seuils de suppression conditionnée qui seront utilisés pour l'établissement de l'acuité visuelle ou de la fonction de transmission de contraste sont actuellement définis par une méthode statistique (Grandjean, Frégnac, Gary-Bobo).

Il a été montré par l'étude de dégénérescences et du transport d'éléments marqués, que l'absence congénitale ou néonatale d'un œil, se traduit chez la Souris adulte, par une extension « aberrante » du contingent ipsilatéral des fibres du nerf optique de l'œil intact. L'utilisation d'une méthode de transport axonal rétrograde de la peroxydase du Raifort a permis de montrer, chez des souris congénitalement anophtalmiques (eyeless), que les relations topiques du corps genouillé avec le cortex visuel (aire 17) existent, bien que moins précises que chez les souris normales, et que certains autres noyaux thalamiques (noyau latéral postérieur) envoient d'une manière anormale des projections vers le cortex visuel (P. Godement, P. Saillour, M. Imbert).

b) Physiologie de l'audition

L'étude du rôle de la non-linéarité des réponses microphoniques cochléaires dans le filtrage des fréquences a été poursuivie. Les variations de cette non-linéarité observées dans diverses conditions présentent une relation étroite avec des variations correspondantes des réponses unitaires du nerf auditif dans les mêmes circonstances. Ces résultats apportent une confirmation à l'hypothèse déjà proposée que le deuxième « filtre » cochléaire résulte de la non-linéarité des processus mécano-électriques produisant le potentiel microphonique (J.P. Legoux et M.C. Remond).

Le rôle de la non-linéarité dans la fatigue cochléaire et les traumatismes acoustiques a été également étudié. Il a été démontré que pour des sons d'intensités égales, la fatigue survenait pour les fréquences qui produisaient la plus grande non-linéarité et surtout la plus grande asymétrie des réponses microphoniques (J.P. Legoux et A. Pierson). Les facteurs physiologiques qui augmentent l'asymétrie (l'asphyxie, la perfusion au moyen de périlymphe artificielle) augmentent la fatigabilité des réponses cochléaires. Ces résultats ont été interprétés dans un modèle qui implique l'existence d'un flux continu de potassium de l'endolymphe vers les cellules citées. La modulation de ce flux produit le potentiel microphonique. Au cours de stimulations intenses, la modulation devient asymétrique ce qui entraîne une accumulation de potassium autour des cellules ciliées. Les mesures directes du potassium ont confirmé l'accroissement de la concentration de cet ion dans la périlymphe.

La fatigue auditive a été étudiée chez l'Homme. Des sujets normaux ont été exposés à un son fatigant et les mesures de la récupération ont été poursuivies pendant plusieurs heures afin d'obtenir une disparition complète des pertes auditives. On a montré ainsi que le délai nécessaire pour la récupération totale est plus long lorsqu'on mesure le seuil d'effet de masque d'un son test au lieu de son seuil absolu (M.C. Botte et R. Chocholle).

Une expérimentation est en cours afin de comparer deux méthodes d'évaluation des pertes auditives au niveau supraliminaire après exposition à un son

fatigant : la méthode de comparaison de sonie interaurale en prenant comme référence l'oreille non fatiguée et la mesure de l'augmentation de l'effet de masque sur un son test. L'augmentation du seuil d'effet de masque est significativement plus faible que la perte de la sonie pour le même son, en cas de fatigue moyenne ou faible (TTS_2 inférieur à 20 dB) (M.C. Botte).

Une étude est en cours pour apprécier au moyen de ces différentes méthodes l'effet d'un son fatigant sur la perception de l'intensité sonore en cas de surdité cochléaire partielle. Les résultats seront comparés à ceux obtenus chez les sujets audiométriquement normaux (M.C. Botte et M.H. Variot).

Les recherches sur la sonie des sons brefs ont été poursuivies par la détermination des niveaux isosoniques en fonction de la durée à 2 000 Hz (C. Cave).

La sonie de sons modulés a été étudiée à diverses modulations en fonction du niveau acoustique et comparée aux seuils auditifs obtenus dans des conditions analogues (R. Chocholle et C. Saulnier).

III. — Neuropharmacologie

Le groupe de neuropharmacologie biochimique poursuit sous la direction du Dr J. Glowinski, l'étude des propriétés et du rôle des systèmes monoaminergiques et cholinergiques impliqués dans les fonctions extrapyramidales et limbiques.

Dopamine

Plusieurs processus de régulation de la libération de la dopamine (DA) au niveau des terminaisons des neurones nigrostriataux dopaminergiques ont été étudiés :

1. Nous avons montré précédemment *in vitro* la présence de récepteurs présynaptiques cholinergiques et glutamatergiques impliqués dans le contrôle de la libération du médiateur. Ces résultats ont pu être confirmés *in vivo* chez le Chat. Dans ces conditions, l'acétylcholine stimule la libération de DA mais cet effet est dépendant du niveau de l'activité des neurones dopaminergiques puisqu'il disparaît lors de leur activation induite par une application nigrale de substance P. (M.F. Giorguieff et M.L. Kemel). D'autre part, la stimulation unilatérale des neurones corticostriataux glutamatergiques active la libération de la DA au niveau des deux noyaux caudés, l'effet contralatéral étant bloqué par une section du corps calleux qui interrompt la projection corticostriatale contralatérale (A. Nieoullon et A. Chéramy).

2. Le rôle de la libération dentritique de DA dans le contrôle de l'activité des neurones dopaminergiques a été confirmé *in vivo* chez le Chat. L'interruption de la transmission dopaminergique nigrale induite par une applica-

tion locale de neuroleptiques (bloqueurs des récepteurs dopaminergiques) ou d' α -méthylparatyrosine (inhibiteur de la synthèse de DA) active les neurones dopaminergiques comme le révèle l'augmentation de DA décelée au niveau du noyau caudé ipsilatéral (A. Chéramy et A. Nieoullon).

3. Les neurones striatonigraux substance P exercent un rôle tonique excitateur sur la voie dopaminergique nigrostriatale. En effet, l'application nigrale de substance P stimule la libération de DA au niveau du noyau caudé alors que celle d'un anticorps spécifique de la substance P exerce un effet opposé (A. Chéramy, A. Nieoullon et R. Michelot en collaboration avec B. Kerdelhué).

— Une analyse des effets d'un stress induit par des chocs électriques appliqués au niveau des pattes chez le Rat sur la vitesse de l'utilisation de la DA dans diverses structures cérébrales a révélé que seuls les neurones mésocorticaux dopaminergiques se projetant au niveau du cortex frontal et du cortex cingulaire étaient activés dans cette situation expérimentale. Cet effet peut être antagonisé par l'administration de valium ou de librium suggérant la présence d'un système GABAergique se projetant dans l'aire tegmentale ventrale impliquée dans le contrôle de l'activité des neurones dopaminergiques mésocorticaux (J.P. Tassin, G. Blanc, S. Lavielle et A.M. Thierry).

— Des cultures primaires de neurones dissociés obtenues à partir du mésencéphale et du striatum de souris embryonnaires ont pu être obtenues. Certaines cellules mésencéphaliques synthétisent des ^3H -catécholamines à partir de L- ^3H -tyrosine et la libération de ces amines peut être accrue en présence de potassium par un processus calcium dépendant. Curieusement, certaines cellules striatales ont la capacité de synthétiser de la noradrénaline après plusieurs jours de culture alors qu'il n'existe pas de neurones catécholaminergiques dans cette structure chez l'animal adulte (A. Prochiantz, U. di Porzio).

Acétylcholine

L'origine du radical acétyl CoA intervenant dans la biosynthèse de l'acétylcholine (ACh) a été recherchée au niveau d'une préparation synaptosomale du striatum chez le Rat. Une formation de ^{14}C -ACh et de ^{14}C - CO_2 est observée lorsque les synaptosomes sont incubés à 37°C en présence de ($2\text{-}^{14}\text{C}$) pyruvate. Lorsque les synaptosomes sont préincubés à 0°C en présence du précurseur et ensuite incubés à 37°C , le ($2\text{-}^{14}\text{C}$) pyruvate peut être utilisé dans le cycle de Krebs, comme le révèle la formation de ^{14}C - CO_2 , mais ne peut être transformé en ^{14}C -ACh, le médiateur n'étant pas formé dans ces conditions. Ce résultat et des expériences complémentaires suggèrent la présence d'une pyruvate déshydrogénase extramitochondriale

impliquée dans la formation du radical acétylCoA de l'ACh. Celle-ci pourrait être couplée à la choline acétylase et à la choline perméase au niveau de la membrane externe des synaptosomes (P. Lefresne et J.C. Beaujouan).

Sérotonine

L'étude *in vivo* à l'aide de « push-pull » canules de la libération de la ³H-sérotonine (5-HT) formée en continu à partir de ³H-tryptophane au niveau du noyau caudé et de la substance noire chez le Chat a été poursuivie. La libération spontanée du médiateur est un processus calcium-dépendant qui peut être partiellement inhibé par interruption de l'activité nerveuse induite par refroidissement du noyau raphé dorsal. La libération de ³H-5-HT évoquée par la batrachotoxine est bloquée par la tétrodontoxine. De plus, la stimulation des cellules du raphé par une application locale d'acide L-glutamique active la libération de ³H-5-HT au niveau du noyau caudé. Enfin, des expériences préliminaires suggèrent l'existence d'un contrôle interneuronal multisynaptique entre les neurones dopaminergiques nigro-striataux et les neurones sérotoninergiques se projetant dans le striatum et la substance noire ; en effet, l'application unilatérale de DA dans la substance noire diminue la libération de ³H-5-HT dans les deux noyaux caudés et les deux substances noires (F. Héry, S. Bourgoïn-Hamon, P. Soubrié et M. Hamon).

La stimulation électrique des neurones du raphé (noyau raphé magnus) *in vivo* chez le Rat et la dépolarisation membranaire provoquée par l'incubation de coupes de tissu (cortex cérébral, tronc cérébral du Rat) en présence d'une forte concentration de potassium (55 mM) déclenchent l'accélération de la biosynthèse de la 5-HT dans les neurones sérotoninergiques. *In vitro*, l'effet évoqué par le potassium est dû à une augmentation de l'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme clé de la biosynthèse de la 5-HT. L'activation de cette enzyme requiert la présence d'ions Ca²⁺ dans le milieu d'incubation et semble résulter d'une réaction de phosphorylation catalysée par une protéine-kinase Ca²⁺-dépendante (M. Hamon et S. Bourgoïn-Hamon).

La lésion spécifique des fibres sérotoninergiques ascendantes obtenue par l'injection intracérébrale de 5,7-dihydroxytryptamine chez le Rat entraîne un phénomène d'hypersensibilité de dénervation des récepteurs sérotoninergiques de l'hippocampe. Ceci se traduit par une augmentation significative (+ 40 %) de la densité des sites de liaison à haute affinité pour la ³H-5-HT dans cette structure. Enfin, l'analyse détaillée des caractéristiques des récepteurs sérotoninergiques centraux montre que ceux-ci constituent une population hétérogène : certains sont associés à une activité adénylate cyclase dans la membrane, d'autres non (D.L. Nelson, A. Herbet, M. Hamon avec la collaboration de J. Bockaert).

THÈSES ET DIPLÔMES

Thèse de doctorat d'Etat ès Sciences naturelles : M.F. CHESSELET-GIORGUEFF : *Régulations intrastriales de la libération de la dopamine.*

Thèse de doctorat d'Etat en biologie humaine : Y. FRÉGNAC : *Cinétique de développement du cortex visuel primaire chez le Chat : effets de la privation visuelle binoculaire et modèle de maturation de la sélectivité à l'orientation.*

Diplôme de l'Ecole pratique des hautes études : D. LAN-COUTON : *Utilisation de la technique de déplétion glycogénique pour l'étude de l'innervation squelette-fusimotrice chez le Chat.*

PUBLICATIONS

Y. LAPORTE, *The motor innervation of the mammalian muscle spindle. (In Studies in neurophysiology, Cambridge University Press, 1978.)*

F. EMONET-DÉNAND, M. HULLIGER, P. MATTHEWS and J. PETIT, *Factors affecting modulation in post-stimulus histograms on static fusimotor stimulation. (Brain Research, t. 134, p. 180-184, 1977.)*

F. EMONET-DÉNAND and Y. LAPORTE, *Effets of prolonged stimulation at high frequency of static and dynamic γ axons on spindle primary endings. (Brain Research, t. 151, p. 593-599, 1978.)*

D. HARKER, L. JAMI, Y. LAPORTE and J. PETIT, *Fast-conducting skeleto-fusimotor axons supplying intrafusal chain fibers in the cat peroneus tertius muscle. (J. Neurophysiol., t. 40, p. 791-799, 1977.)*

L. JAMI, D. LAN-COUTON, K. MALMGREN and J. PETIT, « *Fast* » and « *slow* » skeleto-fusimotor innervation in cat tenuissimus spindles ; a study with the glycogen-depletion method. (*Acta physiol. scand.*, sous presse, 1978.)

P. BUISSERET, E. GARY-BOBO and M. IMBERT, *Ocular motility may be involved in recovering orientational properties of visual cortical neurones in dark-reared kittens. (Nature, t. 272, p. 816-817, 1978.)*

Y. FRÉGNAC and M. IMBERT, *Early development of visual cortical cells in normal and dark-reared kittens : relationship between orientation selectivity and ocular dominance. (J. Physiol. London, t. 278, p. 27-44, 1978.)*

Y. FRÉGNAC, E. GARY-BOBO et M. IMBERT, *Stabilisation des réponses opérantes au cours d'un programme de renforcement à intervalle variable, en vue d'une recherche de seuil sensoriel utilisant la suppression conditionnée chez le Chat. (C.R. Acad. Sci., t. 285, p. 547-550, 1977.)*

M. IMBERT, *Developmental plasticity in the visual cortex*. (In « Brain, Fœtus and Infant », *Current research on normal and abnormal developments*, ed. S.R. Berenberg, 1977.)

H. BEAGLEY, J.P. LEGOUIX, D.C. TEAS and M.C. REMOND, *Electrocochographic changes in acoustic neuroma : some experimental findings*. (*Clinical Otolaryngology*, London, t. 2, p. 213-219, 1977.)

J.P. LEGOUIX and A. PIERSON, *Increased fatigue of cochlear potentials after injection of KCl solution in the perilymph*. (*Audiology*, t. 16, p. 453-461, 1977.)

J.P. LEGOUIX et M.C. REMOND, *Evolution des recherches dans le domaine de la physiologie de l'audition*. (*Revue Générale de l'Enseignement des Déficiants Auditifs*, t. 3, p. 123-131, 1977.)

J.P. LEGOUIX and M.C. REMOND, *The phenomenon of interference : variations with physical and physiological factors*. (*Inner Ear Biology, Portmann and Aran Eds. Inserm*, t. 68, p. 93-102, 1977.)

J.P. LEGOUIX, D.C. TEAS, H. BEAGLEY and M.C. REMOND, *Relation between the waveform of the cochlear whole nerve action potential and its intensity function*. (*Acta Oto-Laryngologica*, t. 85, p. 177-183, 1978.)

R. CHOCHOLLE et C. SAULNIER, *Variations de la sonie d'un son bref (20 ms) en fonction de la durée d'établissement et de déclin à 1 000 Hz*. (*C.R. Soc. Biol.*, t. 171, p. 303-307, 1977.)

M.C. BOTTE, H. BEAGLEY and R. CHOCHOLLE, « T.T.S., loudness and auditory evoked potentials ». (*Clinical Otolaryngology*, sous presse, 1978.)

M.C. BOTTE et R. CHOCHOLLE, *Etude de la fatigue auditive chez l'Homme ; comparaison de la récupération au niveau du seuil et aux niveaux supraliminaire*s. (*Audiology*, sous presse, 1978.)

C. CAVE, *Les interactions perceptives entre l'audition et les autres modalités sensorielles*. (*Conférence des journées d'études*, Editions Radio, p. 19-23, 1978.)

A. CHÉRAMY, A. NIEOULLON and J. GLOWINSKI, *Effects of peripheral and local administration of picrotoxin on the release of newly synthesized ³H-dopamine in the caudate nucleus of the cat*. (*Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, t. 297, p. 31-37, 1977.)

P. LEFRESNE, M. HAMON, J.C. BEAUJOUAN and J. GLOWINSKI, *Origin of the acetyl moiety of acetylcholine synthesized in rat striatal synaptosomes*. (*Biochimie*, t. 59, p. 197-215, 1977.)

A. CHÉRAMY, A. NIEOULLON, R. MICHELOT and J. GLOWINSKI, *Effects of intranigral application of dopamine and substance P on the in vivo release of newly synthesized ³H-dopamine in the ipsilateral caudate nucleus of the cat*. (*Neuroscience Letters*, t. 4, p. 105-109, 1977.)

A. CHÉRAMY, A. NIEOULLON and J. GLOWINSKI, *Blockade of the picrotoxin-induced in vivo release of dopamine in the cat caudate nucleus by diazepam.* (*Life Sciences*, t. 20, p. 811-816, 1977.)

A. NIEOULLON, A. CHÉRAMY and J. GLOWINSKI, *An adaptation of the push-pull cannula method to study the in vivo release of dopamine from the caudate nucleus in the cat, effects of various physical and pharmacological treatments.* (*J. Neurochem.*, t. 29, p. 819-828, 1977.)

M.F. GIORGUEFF, M.L. LE FLOC'H, J. GLOWINSKI and M.J. BESSON, *Involvement of cholinergic presynaptic receptors of nicotinic and muscarinic types in the control of the spontaneous release of dopamine from striatal dopaminergic terminals in the rat.* (*J. Pharmacol. exp. Ther.*, t. 200, p. 535-544, 1977.)

F. JAVOY, C. EUVRARD, A. HERBET, J. BOCKAERT, A. ENJALBERT, Y. AGID and J. GLOWINSKI, *Lack of involvement of dopaminergic and GABA neurons in the inhibitory effect of harmaline on the activity of striatal cholinergic neurons in the rat.* (*Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, t. 297, p. 233-240, 1977.)

M. HAMON, S. BOURGOIN, F. ARTAUD and F. HERY, *Rat brain stem tryptophan hydroxylase : mechanism of activation by calcium.* (*J. Neurochem.*, t. 28, p. 811-818, 1977.)

M. SCHWAB, Y. AGID, J. GLOWINSKI and H. THOENEN, *Retrograde axonal transport of ¹²⁵I-tetanus toxin as a tool tracing fiber connections in the central nervous system : connections of the rostral part of the rat neostriatum* (*Brain Research*, t. 126, p. 211-224, 1977.)

F. JAVOY, C. EUVRARD, A. HERBET and J. GLOWINSKI, *Involvement of the dopamine nigrostriatal system in the picrotoxin effect on striatal acetylcholine levels.* (*Brain Research*, t. 126, p. 382-386, 1977.)

S. BOURGOIN, A. FAIVRE-BAUMAN, F. HERY, J.P. TERNAUX and M. HAMON, *Characteristics of tryptophan binding in the serum of the newborn rat.* (*Biol. Neonate*, t. 31, p. 141-154, 1977.)

J. ADRIEN, S. BOURGOIN and M. HAMON, *Midbrain raphe lesion in the newborn rat. I. Neurophysiological aspects of sleep.* (*Brain Research*, t. 127, p. 99-110, 1977.)

S. BOURGOIN, A. ENJALBERT, J. ADRIEN, F. HERY and M. HAMON, *Midbrain raphe lesion in the newborn rat. II. Biochemical alterations in serotonergic innervation.* (*Brain Research*, t. 127, p. 111-126, 1977.)

P. GUYENET, F. JAVOY, C. EUVRARD and J. GLOWINSKI, *The effect of drugs on the choline and acetylcholine content of the rat striatum following two methods of sacrifice.* (*Neuropharmacology*, t. 16, p. 385-390, 1977.)

J.P. TERNAUX, F. HERY, M. HAMON, S. BOURGOIN and J. GLOWINSKI, *5-HT release from ependymal surface of the caudate nucleus in « encéphale isolé » cats.* (*Brain Research*, t. 132, p. 575-579, 1977.)

S. BOURGOIN, F. ARTAUD, A. ENJALBERT, F. HERY, J. GLOWINSKI and M. HAMON, *Acute changes in central 5-HT metabolism induced by the blockade or stimulation of serotonergic receptors during ontogenesis in the rat.* (*J. Pharmacol. & exptl. Ther.*, t. 202, p. 519-531, 1977.)

A.C. KATO, P. LEFRESNE, Y. BERWARD-NETTER, J.C. BEAUJOUAN, J. GLOWINSKI and F. GROS, *Choline stimulates the synthesis and accumulation of acetate in a cholinergic neuroblastoma clone.* (*Biochemical and Biophysical Res. Communications*, t. 78, p. 350-356, 1977.)

A. NIEOULLON, A. CHÉRAMY and J. GLOWINSKI, *Nigral and striatal dopamine release under sensory stimuli.* (*Nature*, t. 269, p. 340-342, 1977.)

A. NIEOULLON, A. CHÉRAMY and J. GLOWINSKI, *Interdependence of the nigrostriatal dopaminergic systems on the two sides of the brain in the cat.* (*Science*, t. 198, p. 416-418, 1977.)

P. GUYENET, C. EUVRARD, F. JAVOY, A. HERBET and J. GLOWINSKI, *Regional differences in the sensitivity of cholinergic neurons to dopaminergic drugs and quipazine in the rat striatum.* (*Brain Research*, t. 136, p. 487-500, 1977.)

J.P. ROSPARS, P. LEFRESNE, J.C. BEAUJOUAN and J. GLOWINSKI, *Effect of external ACh and of atropine on ¹⁴C-ACh synthesis and release in rat cortical slices.* (*Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, t. 300, p. 153-162, 1977.)

C. GAUCHY, L.L. IVERSEN and T.M. JESSELL, *The spontaneous and evoked release of newly synthesized ¹⁴C-GABA from rat cerebral cortex in vitro.* (*Brain Research*, t. 138, p. 374-379, 1977.)

J.L. OLIVERAS, S. BOURGOIN, F. HERY, J.M. BESSON and M. HAMON, *The topographical distribution of serotonergic terminals in the spinal cord of the cat : biochemical mapping by the combined use of microdissection and microassay procedures.* (*Brain Research*, t. 138, p. 393-406, 1977.)

M.F. GIORGUIEFF, M.L. KEMEL and J. GLOWINSKI, *Presynaptic effect of L-glutamic acid on the release of dopamine in the rat striatal slices.* (*Neuroscience Letters*, t. 6, p. 73-77, 1977.)

A. CHÉRAMY, A. NIEOULLON and J. GLOWINSKI, *Stimulating effects of γ -hydroxybutyrate on dopamine release from the caudate nucleus and the substantia nigra of the cat.* (*J. Pharmacol. exp. Ther.*, t. 203, p. 282-293, 1977.)

Les travaux du groupe de l'Institut Marey ne sont plus rapportés dans cette liste de publications. En effet, depuis le mois de décembre 1977, le groupe de recherches dirigé par Mme Albe-Fessard, professeur à l'Université Paris VI, s'est installé dans des locaux de la Faculté des Sciences de Jussieu.

L'Institut Marey a dû fermer ses portes car la ville de Paris, propriétaire du terrain sur lequel avait été construit il y a plus de 70 ans l'Institut Marey, n'a pas voulu renouveler la location de ce terrain. L'historique de ce prestigieux institut qui, sous la direction du professeur Fessard, a joué un rôle déterminant dans le développement de la neurophysiologie en France doit être publié dans le prochain annuaire.