

Neurophysiologie

M. Yves LAPORTE, professeur

Le cours de cette année a été consacré à l'étude histophysiologique des récepteurs cutanés et à celle de la corne postérieure de la moelle épinière.

L'équipement sensoriel de la peau — interface entre le milieu extérieur et le corps de chaque individu — est d'une richesse et d'une variété étonnantes. Son étude a considérablement progressé au cours de la dernière décennie notamment chez l'Homme grâce à la technique de microneurographie qui consiste à enregistrer chez des sujets conscients les décharges de fibres afférentes uniques à l'aide de microélectrodes insérées à l'intérieur des nerfs.

Du point de vue fonctionnel, on distingue trois sortes de récepteurs cutanés : les mécanorécepteurs, les thermorécepteurs et les nocicepteurs, ces derniers étant les récepteurs activés par des stimulus dont l'action prolongée serait susceptible de léser la peau.

Les mécanorécepteurs comprennent des récepteurs corpusculaires encapsulés (corpuscules de Meissner, de Krause, de Ruffini et de Pacini), des récepteurs corpusculaires non encapsulés (corpuscules de Merkel) et des récepteurs non corpusculaires (terminaisons libres et formations annexées aux follicules pileux).

Les corpuscules de Meissner sont des formations sous-épidermiques que l'on trouve seulement dans la peau glabre des primates. Chez l'Homme, ils sont particulièrement nombreux aux extrémités des doigts ; ils occupent des niches de part et d'autre des crêtes épidermiques intermédiaires qui correspondent exactement aux crêtes papillaires des empreintes digitales. Ils sont innervés par des fibres afférentes myélinisées de grand diamètre ($A\alpha$). Ces corpuscules sont des récepteurs à adaptation rapide qui répondent seulement à des variations dynamiques de stimulus mécaniques. Ils déchargent pendant toute la durée d'une indentation cutanée en rampe avec une fréquence qui est fonction de la vitesse de déformation. L'étude des champs de réception des fibres afférentes qui innervent les corpuscules de Meissner montre que plusieurs corpuscules sont innervés par la même fibre. En effet, l'exploration

de la peau de la main à l'aide d'un dispositif permettant des indentations cutanées ponctuelles de quelques microns d'amplitude fait apparaître de nombreux points de sensibilité maximale situés à l'intérieur d'une surface de quelques millimètres carrés, ces points étant séparés par des zones où la stimulation est inefficace. Les champs de réception deviennent confluent lorsque les indentations dépassent 20 microns ; leur surface croît lorsque l'amplitude des indentations est encore augmentée mais les champs conservent des limites précises. Aux extrémités des doigts la densité des unités sensorielles de Meissner atteint 150 par cm^2 et la dimension des champs de réception est plus petite que dans le reste de la main (Vallbo et coll.).

Les corpuscules de Krause que l'on trouve dans la peau glabre du Chat (coussinet plantaire) ont des propriétés comparables à celles des corpuscules de Meissner (Iggo et Ogawa).

Les autres corpuscules encapsulés corpuscules de Pacini et de Ruffini ne sont pas des récepteurs spécifiquement cutanés. Les premiers sont situés dans la profondeur du derme et sont innervés par des fibres myélinisées de grand diamètre ($A\alpha$). Ils présentent une adaptation extrêmement rapide et sont particulièrement sensibles aux stimulus vibratoires. Leur maximum de sensibilité est situé aux environs de 200-300 Hz alors que celui des corpuscules de Meissner dont la sensibilité vibratoire est d'ailleurs plus faible est voisin de 20-30 Hz. Les corpuscules de Pacini peuvent être considérés comme des récepteurs d'accélération parce qu'une déformation cutanée en rampe les active seulement au début et à la fin de ce stimulus. Les champs de réception des corpuscules de Pacini de la main chez l'Homme sont extrêmement étendus. Ils n'ont pas de limite distincte et présentent un seul foyer de sensibilité maximale, ce qui implique que chaque corpuscule est innervé par une fibre qui lui est propre ($A\alpha$).

Les corpuscules de Ruffini sont innervés par des fibres myélinisées de grand diamètre ($A\alpha$). On les trouve aussi bien dans la peau glabre que dans la peau pourvue de poils. Ces récepteurs fusiformes ne sont pas seulement activés par des stimulus appliqués perpendiculairement à la région de la peau où ils sont situés. Ils répondent aussi à l'étirement de la peau à condition que celui-ci s'effectue suivant une direction parallèle à celle de leur grand axe. Les corpuscules de Ruffini sont caractérisés par leur très faible adaptation, par la grande régularité de leur fréquence de décharge et par une sensibilité dynamique réduite (récepteurs à adaptation lente du type II). Chez l'Homme, les champs de réception des récepteurs de Ruffini de la paume de la main ont une surface très étendue, aux limites mal définies, et ne présentent qu'un seul foyer de sensibilité maximale. Les récepteurs de Ruffini peuvent être activés par des déplacements de peau qui résultent de mouvements articulaires et de ce fait participent vraisemblablement au sens de la position.

Les cellules tactiles de Merkel adhèrent étroitement à certaines cellules de la couche la plus profonde de l'épiderme. Chez l'Homme, les cellules tactiles sont situées au sommet de chaque crête intermédiaire alors que dans de nombreuses espèces, notamment le Chat, elles sont groupées à l'intérieur des formations visibles à la surface de la peau, les corpuscules ou dômes de Iggo, petits nodules constitués par un épaissement de l'épiderme reposant sur une base fibro-conjonctive légèrement surélevée par rapport au plan de la peau. Ces récepteurs sont caractérisés par une sensibilité dynamique très élevée, une adaptation faible et une fréquence de décharge irrégulière (récepteurs à adaptation lente du type I). L'irrégularité de leur décharge est sans doute due au fait qu'un grand nombre de cellules tactiles sont innervées par la même fibre afférente (fibre myélinisée $A\alpha$). Chez l'Homme, les champs de réception des unités sensorielles de Merkel déterminés pour ses stimulus de très faible amplitude montrent plusieurs points de sensibilité maximale. La densité des cellules de Merkel est très élevée à l'extrémité des doigts.

Les corpuscules tactiles de Iggo se prêtent mieux que la plupart des autres mécanorécepteurs à des études quantitatives de la réponse des récepteurs en fonction de l'intensité du stimulus. Selon Werner et Mountcastle la fréquence de décharge de ces mécanorécepteurs serait une fonction de puissance de l'indentation cutanée provoquée à la surface du corpuscule par le stimulus mécanique.

De nombreux travaux consacrés à l'étude de la fonction de couplage dans divers mécanorécepteurs entre stimulus et fréquence de décharge ont conduit à des résultats décevants par la diversité des relations proposées. Cela tient en partie au moins à l'absence de relations simples entre la force exercée sur la peau et la déformation cutanée qui en résulte; en effet pour des forces progressivement croissantes plusieurs types de relations sont successivement observées : linéaire, transitoire, logarithmique, asymptotique (Petit et Galifret).

Il existe de nombreuses variétés de mécanorécepteurs activables pour la mobilisation des poils. Les plus simples sont les terminaisons lancéolées dont l'ensemble forme une palissade autour de la partie supérieure des follicules des poils du type D (Down, Bourre) du type G (Guard, Jarre) et du type T (Tylotriche). Ce sont des récepteurs à adaptation rapide qui sont activés seulement pendant le déplacement des poils quelle que soit la direction de ceux-ci. Leur décharge est fonction de la vitesse du déplacement. Les récepteurs D sont susceptibles d'être activés par des déplacements beaucoup plus lents que ceux qui activent les récepteurs G et T (quelques microns par seconde seulement). Ils sont innervés par des fibres myélinisées fines ($A\delta$), chaque fibre afférente innervant de 50 à 100 follicules pileux. Les récepteurs G et T sont innervés par des fibres myélinisées plus grosses ($A\alpha$). Leurs unités sensorielles sont sensiblement plus petites : une fibre afférente pour 10 à 20 récepteurs G et 4 à 7 pour les récepteurs T.

L'équipement sensoriel des vibrisses (sinus hair) est très complexe. Outre les terminaisons lancéolées on trouve en effet des cellules de Merkel réparties à la périphérie du manchon épidermique qui entoure la racine de la vibrisse. Chaque vibrisse est innervée par plusieurs fibres myélinisées dont chacune innerve un groupe de cellules tactiles de sorte que chaque unité sensorielle n'est activée préférentiellement que par la mobilisation de la vibrisse dans une direction donnée (sensibilité directionnelle).

Deux autres récepteurs sont associés aux vibrisses : un corpuscule tactile (Haarschiebe) renfermant des cellules de Merkel est situé au voisinage de l'émergence de la vibrisse et un corpuscule paciniforme de très petite taille est situé au contact de la partie profonde du manchon épidermique.

Burgess et coll. ont décrit sous le terme de « field receptors » des récepteurs innervés par des fibres myélinisées ($A\alpha$) situées dans la peau pourvue de poils. Ce sont des récepteurs à adaptation rapide qui répondent seulement au déplacement d'un stimulus mécanique à l'intérieur d'une surface de quelques millimètres carrés. Ces réponses présentent souvent une sensibilité directionnelle et s'atténuent rapidement lorsque la stimulation est répétée.

Les mécanorécepteurs innervés par les fibres amyéliniques sont très nombreux chez le Chat et le Lapin ; ils sont rares chez les Primates et apparemment exceptionnels chez l'Homme. Leur existence a d'abord été démontrée par la technique de collision entre vollée afférente C antidromique et influx engendrés par les récepteurs (Douglas et Ritchie) mais l'on dispose aujourd'hui d'un nombre assez important d'informations obtenues à partir de fibres afférentes uniques C (Bessou, Perl, Iggo). Ces mécanorécepteurs ne sont activés que par des stimulus mécaniques d'une certaine durée dont les plus efficaces sont des stimulus se déplaçant lentement (1 mm par seconde) à l'intérieur d'un champ de réception dont la dimension est de quelques millimètres carrés. Ces récepteurs qui s'adaptent partiellement à des stimulus constants continuent généralement à décharger quelques instants après la cessation du stimulus. Ils deviennent rapidement inexcitables lorsqu'ils sont soumis à des stimulus répétés.

Divers effets perceptifs et moteurs dus aux mécanorécepteurs ont été observés chez l'Homme :

Un stimulus vibratoire appliqué à la peau des doigts provoque un réflexe tonique de flexion des doigts indépendamment de toute activation des fuseaux des muscles fléchisseurs (Torebjork, Hagbarth et Eklund). L'anesthésie de la peau du pouce fait presque complètement disparaître le réflexe de compensation à la charge observé au cours de la flexion volontaire du pouce (Mardsen, Merton et Morton). Les objets soulevés par la flexion du pouce lorsque la peau est anesthésiée paraissent plus lourds (McCloskey et Gandevia). La surface d'un objet exploré par le déplacement de l'extrémité des doigts

paraît plus rugueuse lorsqu'une mince épaisseur de papier est intercalée entre l'objet et les doigts. Cet effet est attribué à la suppression de la déformation latérale de la peau qui réduirait la sensibilité de certains mécanorécepteurs cutanés (Lederman).

L'étude des récepteurs cutanés chez l'Homme n'est plus limitée aux récepteurs innervés par les fibres myélinisées depuis que les perfectionnements techniques introduits par Torebjork et Hallin ont permis de dériver l'activité de fibres amyéliniques C. Ces auteurs ont en particulier observé que la vitesse de conduction dans les fibres amyéliniques est temporairement réduite d'une manière appréciable dès que la fréquence des influx conduits par ces fibres dépasse 3 à 5 sec. Il devient ainsi possible lorsque les potentiels de plusieurs fibres C sont simultanément enregistrés après stimulation électrique transcutanée de déterminer le stimulus adéquat de chaque fibre C.

La température de la peau affecte le fonctionnement de certains mécanorécepteurs et nocicepteurs mais on réserve la qualification de *thermorécepteurs* aux formations qui sont spécifiquement activées par les variations thermiques cutanées auxquelles elles sont d'ailleurs extrêmement sensibles. On distingue deux sortes de thermorécepteurs : les récepteurs « de froid » dont la fréquence d'émission des influx augmente quand la peau se refroidit et diminue quand la peau se réchauffe et les récepteurs « de chaud » qui ont un comportement opposé. La structure des thermorécepteurs est mal connue. La classique assimilation des corpuscules de Ruffini aux récepteurs « de chaud » et celle des corpuscules de Krause aux récepteurs « de froid » est aujourd'hui abandonnée mais des corrélations histophysiologiques satisfaisantes concernant les thermorécepteurs sont très rares. On sait seulement qu'au niveau des points de froid dans le museau du Chat existent des terminaisons amyéliniques qui pénètrent dans la couche basale de l'épiderme (Andres et coll.). Les thermorécepteurs en l'absence de toute variation thermique déchargent d'une manière permanente entre 15 et 35 °C pour les récepteurs de froid et 30 à 45 °C pour les récepteurs de chaud, de sorte qu'entre 30 et 35 °C les deux types de récepteurs sont actifs. Toutefois les récepteurs du chaud déchargent d'une manière très régulière tandis que les influx émis par les récepteurs du froid sont généralement groupés en bouffées. Les caractères de ces bouffées (durée, période, fréquence des influx dans chaque bouffée) varient avec la température et pourraient servir au codage des informations thermiques (Poulos). Les récentes études quantitatives de Darian-Smith et de Kenshalo et Duclaux ont été analysés.

La notion de *nocicepteur* est relativement claire pour les électrophysiologistes. Chez l'animal anesthésié ils constatent que les récepteurs spécifiques soumis à des stimulus très intenses ne voient pas leur fréquence de décharge augmenter (cas des mécanorécepteurs) ou cessent même de fonctionner (cas des récepteurs du chaud quand la température de la peau dépasse 43-45 °C).

Par contre ils observent que certains récepteurs (innervés par des fibres myélinisées fines ou par des fibres amyéliniques) ne sont activés que par des stimulus de très forte intensité qui chez l'Homme conscient seraient perçus comme douloureux. L'adéquation des nocicepteurs aux récepteurs de la douleur ne pose plus de problème quand il est possible, chez l'Homme conscient, d'étudier simultanément les décharges de récepteurs activés par des stimulus nocifs et la sensation éprouvée par les sujets (Gybels et coll.).

On distingue généralement deux classes de nocicepteurs : les nocicepteurs activés seulement par des stimulus mécaniques (piqûre, pression forte très localisée, pincement de la peau) et les nocicepteurs « polymodaux » mis en jeu par plusieurs sortes de stimulus (température supérieure à 43-45 °C, substances chimiques irritantes, stimulus mécaniques intenses) (Perl, Burgess et Bessou). Les champs de réception des nocicepteurs ont une surface de l'ordre de quelques millimètres carrés à l'intérieur de laquelle on distingue plusieurs points sensibles séparés par des zones inactivables. La décharge des nocicepteurs persiste souvent au-delà de l'application du stimulus. Le phénomène de sensibilisation est fréquemment observé surtout après application de stimulus thermiques. La structure des nocicepteurs n'est pas connue, mais il est vraisemblable que ce sont des terminaisons libres.

Une assez bonne corrélation entre la fréquence de décharge de nocicepteurs activés par la température et le degré de la sensation de brûlure perçue a été récemment observée chez l'Homme (Gybels et coll.).

La microneurographie associée aux techniques classiques de blocage sélectif des fibres A ou des fibres C a permis de montrer que chez l'Homme les fibres C sont essentiellement connectées à des nocicepteurs et à des thermorécepteurs du chaud tandis que les thermorécepteurs du froid et les récepteurs activés par la piquûre sont innervés par des fibres myéliniques fines (A δ).

Les derniers cours ont porté sur l'organisation fonctionnelle de la corne postérieure de la moelle épinière. Les travaux récents de Brown et coll. ont été décrits ; ils consistent à injecter par voie intra-axonale à proximité de la moelle de la peroxydase du Raifort dans des fibres afférentes « uniques » dont les récepteurs ont été identifiés afin de déterminer le trajet de leurs nombreuses collatérales intra-médullaires ainsi que la forme et la situation de leurs arborisations terminales.

Les diverses méthodes d'étude de l'inhibition présynaptique (mesure de l'excitabilité des branches terminales des fibres afférentes, enregistrement par dérivation intra-axonale du potentiel de membrane de ces branches, enregistrement des potentiels de racines dorsales) ont été comparées. Les travaux de Schmidt et coll. sur l'inhibition présynaptique exercée par les fibres afférentes d'origine cutanée ont été étudiés en détail. Ces auteurs ont montré que l'inhibition présynaptique des fibres cutanées ne constitue pas un système

de contre-réaction homogène destiné à diminuer d'une manière non spécifique l'efficacité des fibres afférentes provenant des régions voisines de celles où la stimulation mécanique a été portée. Ayant identifié à la fois les récepteurs des fibres dépolarisées et ceux des fibres dépolarisantes ils ont montré l'existence de deux systèmes d'inhibition présynaptique presque indépendants, l'un phasique limité aux récepteurs à adaptation rapide, l'autre tonique réservé aux récepteurs à adaptation lente.

Il a été maintenant amplement démontré que contrairement aux affirmations de Wall et Melzack les fibres afférentes amyéliniques C dépolarisent par action présynaptique d'autres fibres cutanées (Zimmerman, Burke et coll.). Wall et Melzack se fondant sur des expériences incorrectes avaient avancé que les fibres afférentes fines (A δ et C) hyperpolarisaient les terminaisons des fibres A α , ce qui les avaient conduits à élaborer leur théorie du « gate control » dans la transmission des messages nociceptifs. Ces auteurs supposaient que lorsque les fibres afférentes fines (A δ et C) étaient mises en jeu par des stimulus nociceptifs l'efficacité synaptique des fibres A α était indirectement augmentée à la suite de l'inhibition par les fibres fines d'interneurones exerçant eux-mêmes (par dépolarisation) des effets présynaptiques dépresseurs sur les terminaisons des fibres A α . L'action excitatrice conjointe des fibres afférentes grosses et fines étaient supposées activer intensément certaines cellules postsynaptiques et déclencher de ce fait une sensation douloureuse.

Les cellules de la corne postérieure sont classées en trois catégories (Iggo) selon la nature des stimulus naturels qui les activent : les cellules du type 1 (situées dans les couches IV, V, VI) sont activées par des stimulus mécaniques ou thermiques non nocifs. Les cellules du type 2 sont le siège d'une convergence étonnante. Elles sont activées par des fibres afférentes qui diffèrent non seulement par la nature de leurs récepteurs (mécano, thermo et nocicepteurs) mais par leur origine (cutanée, musculaire et viscérale) ; elles sont situées dans les couches V et VI. Les cellules du type 3 sont principalement activées par des stimulus nocifs et sont situés dans la couche I (Perl).

Le cours s'est terminé par l'étude des travaux récents de Le Bars et Besson qui ont montré que les cellules du type 2 d'une région médullaire donnée sont inhibées par des stimulus nocifs appliqués sur presque toute la surface corporelle. Cette inhibition n'intéresse pas les cellules 1 et 3 et ne s'observe plus chez l'animal spinal. Les conséquences fonctionnelles pour la perception de la douleur de ce système diffus d'inhibition ont été discutés.

Les récepteurs de l'oreille interne ont fait l'objet de plusieurs séminaires : Anatomie comparée de l'oreille interne (A. Gribenski). Maturation cochléaire (R. Pujol). Transmission et analyse du stimulus acoustique au niveau du

récepteur auditif (A. Dancer). Transduction dans l'organe de Corti (J.P. Legoux). Phénomènes liés à la non-linéarité cochléaire (J.P. Legoux). Electrocochléographie (J.M. Aran). Réponses des fibres cochléaires (R.V. Harrison). Effets des bruits sur le récepteur auditif (D. Loth). Etude psychoacoustique de l'audition (M. Botte). Mécanismes du système auditif périphérique (C. Cave).

Y. L.

TRAVAUX DU LABORATOIRE

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

I. - Récepteurs musculaires

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

— Les fréquencegrammes des terminaisons primaires dus à la stimulation d'axones γ statiques ont été étudiés au cours d'allongements musculaires sinusoïdaux. Deux types de réponses ont été observés. Dans le cas des axones dont la stimulation (dans des conditions de longueur musculaire constante) est susceptible de provoquer le phénomène du « driving », les composantes des fréquencegrammes dus à chaque stimulus augmentent progressivement d'amplitude pendant la phase d'allongement. Par contre dans le cas des axones dont la stimulation entraîne une accélération régulière de la décharge de la terminaison les composantes du fréquencegramme gardent la même amplitude. Ces différences sont probablement dues aux caractères des contractions engendrées dans les différentes fibres intrafusales statogènes (Emonet-Dénand et Laporte).

— Les axones γ dynamiques qui exercent sur les terminaisons primaires des effets du type II donnent des fréquencegrammes très différents de ceux obtenus après stimulation d'axones exerçant des effets du type I. En effet ces fréquencegrammes présentent des augmentations périodiques de fréquence égale à celle de la stimulation pouvant aboutir au phénomène du « driving ». Ce type de fréquencegramme pourrait être dû à l'activation simultanée d'une fibre intrafusale du type b_1 et d'une fibre musculaire statogène mais il est plus vraisemblable que la fibre b_1 soit seule responsable et que sa contraction soit particulièrement forte ou proche de la région équatoriale (Emonet-Dénand et Laporte).

— La nature des terminaisons intrafusales des axones squeletto-fusimoteurs (axones β) a été identifiée sur des fuseaux des muscles tenuissimus, lombri-caux superficiels et abductor digiti quinti) privés par dégénérescence de leur innervation γ après que les axones γ aient été sélectivement sectionnés dans les racines ventrales. Dans quatre expériences, après coloration à l'argent et dissociation des fuseaux, trente-quatre terminaisons motrices ont pu être observées dans treize fuseaux. Trente-deux ont été identifiées comme étant des plaques motrices du type p_1 . Ces observations suggèrent que le système squeletto-fusimoteur est assez répandu puisque dans les muscles du membre postérieur du Chat les plaques p_1 sont présentes dans 20 à 70 % des pôles fusoriaux (Barker, Emonet-Dénand, Laporte et Stacey).

— La méthode histophysiologique de déplétion glycogénique a été utilisée pour déterminer les types de fibres musculaires infrafusales innervées par les axones fusimoteurs statiques dans le muscle peroneus brevis du Chat, muscle dans lequel le caractère de certaines actions fusimotrices statiques suggère qu'elles sont dues à des axones innervant à la fois des effecteurs musculaires statogènes (fibres à chaîne et fibres à sac b_2) et dynamogènes (fibres à sac b_2). Dans chaque expérience plusieurs axones γ statiques ont été simultanément stimulés et l'examen histologique a porté sur le plus grand nombre possible de fuseaux. Des fuseaux présentant des zones de déplétion glycogénique ont été trouvés dans chaque expérience (53 fuseaux sur un total de 167 fuseaux examinés). Dans 20 de ces fuseaux (38 %) la déplétion intéressait la fibre b_1 en association avec des fibres à chaîne et/ou avec la fibre b_2 . Ces résultats qui confirment un travail précédent fait sur le muscle tenuissimus continuent à poser le problème fonctionnel de la non-spécificité de la distribution des axones γ statiques (Emonet-Dénand, Jami, Laporte et Tankov).

— Les terminaisons fusoriales secondaires du muscle peroneus tertius du Chat présentent une sensibilité dynamique exceptionnellement élevée. Pour des allongements musculaires appliqués à vitesse constante très lente (0,3 à 0,8 mm/sec) les réponses des terminaisons secondaires de ce muscle présentent des index dynamiques beaucoup plus élevés (5 à 23 influx/sec) que ceux des terminaisons secondaires d'autres muscles. Cette sensibilité paraît être due à l'association de trois composantes : la première est responsable du fait que la sensibilité des terminaisons secondaires mesurée au cours d'allongements musculaires lents est plus grande que celle qui s'observe dans des conditions statiques ; la deuxième rend compte des augmentations de l'index dynamique de la réponse des terminaisons secondaires lorsque la vitesse de ces allongements est augmentée, la troisième se manifeste par l'augmentation de la réponse des terminaisons secondaires à l'étirement sinusoïdal quand la fréquence de cet étirement est augmentée (L. Jami et J. Petit).

II. - *Physiologie sensorielle*

a) *Développement post-natal du système visuel*

Le développement de la spécificité à l'orientation des champs récepteurs des neurones du cortex visuel nécessitent, en plus de l'expérience visuelle, l'exploration motrice de l'environnement. L'exploration oculomotrice à elle seule suffit pour que cette spécificité s'établisse à la suite d'une brève exposition visuelle (P. Buisseret, E. Gary-Bobo et M. Imbert). Cette observation a conduit à se demander si le cortex visuel primaire ne recevait pas des informations provenant des récepteurs des muscles extraoculaires. On a pu apporter la démonstration qu'il en était bien ainsi car, chez le Chat, après élimination des afférences proprioceptives par section des branches ophtalmiques des nerfs trijumeaux, l'exposition à l'environnement visuel d'animaux préalablement élevés à l'obscurité ne restaure plus la spécificité d'orientation bien que la motricité oculaire soit normale. La proprioception extraoculaire peut donc être considérée comme un cofacteur de la vision dans le développement de l'orientation spécifique des champs récepteurs des neurones visuels (P. Buisseret et E. Gary-Bobo).

Les enregistrements unitaires de longue durée ont montré que chez le Chaton l'orientation codée par un neurone du cortex visuel est très stable dans le temps. L'analyse statistique des fluctuations de la réponse visuelle a mis en évidence une dépendance linéaire entre la variance et la valeur moyenne de la décharge. Ce résultat suggère deux sources indépendantes de fluctuations : l'un liée à l'orientation du stimulus, l'autre non spécifique variable au cours du temps (E. Bienenstock et Y. Frégnac).

L'effet de l'élevage à l'obscurité totale sur les capacités perceptives du Chat est étudié par la méthode psychophysique dite de « suppression conditionnée ». L'analyse mathématique des débits de réponse des animaux expérimentaux à un programme de renforcement à intervalle variable est réalisée en temps réel à l'aide d'un ordinateur afin d'établir les seuils perceptifs. La stimulation visuelle est constituée par la modulation spatiale de la luminance d'un écran cathodique, dont le contraste et la fréquence sont également commandés par l'ordinateur en fonction des résultats de l'analyse du comportement opérant du sujet (B. Grandjean, Y. Frégnac, R. Rouxel et E. Gary-Bobo).

Le développement prénatal et postnatal du système visuel de la Souris est étudié par des méthodes neuroanatomiques (transport axonal antérograde et rétrograde de HRP, et ³H-Proline) et électrophysiologiques. Il a ainsi été montré que les axones rétiniens atteignent le mésencéphale avant le 15^e jour embryonnaire ; à la naissance, ils sont déjà bien développés dans le colliculus supérieur et dans le corps genouillé latéral dorsal mais il n'y a pas encore

de ségrégation des territoires de terminaison contralatérale et ipsilatérale. Ces études de développement neuroanatomique sont actuellement poursuivies chez des souris normales, opérées *in utero* et chez des souris anophtalmiques « eyeless » (P. Godement, P. Saillour et J. Salaun).

L'énucléation unilatérale néonatale chez la Souris provoque une extension anormale du contingent ipsilatéral des fibres optiques issues de l'œil restant. L'étude électrophysiologique de cette projection ipsilatérale anormale au niveau du colliculus supérieur montre une certaine organisation dans l'établissement des projections, permettant de tracer une carte de ces projections rétino-tectales ipsilatérales (M. Selva et M. Imbert).

b) *Physiologie de l'audition*

Le masquage du potentiel d'action global de nerf auditif, c'est-à-dire la diminution ou la suppression de ce potentiel, a été comparé à l'effet suppressor d'un son sur la réponse microphonique à un autre son (interférence). Les propriétés de ces deux phénomènes indiquent qu'ils résultent de la non-linéarité d'un même processus de transduction. On peut en déduire que les courbes de masquage en fonction de la fréquence du son masquant, considérées classiquement comme des reproductions fidèles des courbes de sélectivité des fibres du nerf auditif (masking tuning curves), reflètent, en réalité, une non-linéarité au niveau des vibrations cochléaires. Des conclusions en ont été tirées en ce qui concerne l'utilisation des « masking tuning curves » pour mesurer la sélectivité des fibres cochléaires (J.P. Legoux et M.C. Remond).

Les mécanismes de la fatigue cochléaire et des traumatismes acoustiques ont été étudiés. Il a été montré que l'asymétrie des vibrations de la membrane basilaire et l'asymétrie des flux ioniques qui en résultent, constituent un facteur essentiel dans l'apparition de la fatigue cochléaire. Cette asymétrie est liée aux propriétés des cellules ciliées. On a montré également qu'elle peut provenir de l'asymétrie des stimulus. En particulier, dans le cas des sons impulsifs, les pressions acoustiques sont fréquemment asymétriques. Selon le sens de cette asymétrie, l'effet nocif du son peut être différent. Des applications pour la prévention des traumatismes acoustiques ont été recherchées (J.P. Legoux et A. Pierson).

Des sujets présentant une atteinte cochléaire ont été exposés, de façon prudente, à un son fatiguant. La perte temporaire de sensibilité due à la fatigue auditive est chez eux moins grande que chez les sujets normaux, *au seuil*. Mais, aux niveaux supraliminaires, la réduction temporaire de la sonie (intensité subjective) se montre équivalente pour les deux types de sujets. Le maintien de la fatigabilité ainsi démontré chez ces sujets, doit permettre l'aggravation des traumatismes acoustiques lors des expositions

prolongées au bruit. D'une façon générale, le bruit intense peut fatiguer, voire traumatiser, les cochlées présentant des lésions préalables (M.C. Botte et M.H. Variot).

L'effet de la fatigue auditive sur la sonie d'un son test en présence d'un son masquant a été recherchée sur des sujets audiométriquement normaux. Dans certaines conditions expérimentales, on a pu montrer que :

— l'effet de masque et l'effet de fatigue se cumulent ;

— pour un son donné, la perte de sonie due à la fatigue auditive est, en présence d'effet de masque, relativement beaucoup plus grande (en unités subjectives) qu'en absence de masque ;

— la croissance de la sonie en fonction du niveau de pression acoustique est plus rapide sous l'effet d'un son masquant que sous l'effet de la fatigue auditive.

Il paraît très utile, du point de vue de la théorie de l'audition, de développer ces recherches de façon à préciser les rapports qui existent entre effet de masque, fatigue auditive et surdité d'origine cochléaire (M.C. Botte et B. Scharf).

Des recherches neurophysiologiques ont été entreprises en collaboration avec le D^r Bancaud afin de comparer les enregistrements des potentiels évoqués auditifs recueillis par électrodes de surface et par électrodes profondes implantées dans différentes structures cérébrales, en particulier dans le cortex auditif primaire, chez l'Homme (M.C. Botte et R. Chocholle).

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

Les expériences sur la sonie des sons modulés ont progressé. Elles ont montré en particulier, que l'avantage constaté au seuil en faveur des sons modulés par rapport aux sons continus, ne se conservait pas aux niveaux plus élevés ; au contraire même, la sonie d'un son modulé est plus faible que celle d'un son continu analogue. Aux niveaux supraliminaires, de fortes analogies apparaissent avec la sonie des sons courts et brefs, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que chaque modulation est elle-même un son court ou bref, selon la fréquence de la modulation (R. Chocholle et C. Saulnier).

III. - Neuropharmacologie

Le groupe de Neuropharmacologie biochimique poursuit sous la direction du D^r Glowinski, l'étude des propriétés et du rôle ses systèmes monoaminergiques, GABAergiques, substance P-ergiques et enképhalinerigiques impliqués dans les fonctions extrapyramidales et limbiques.

Dopamine

— Les régulations interneuronales des systèmes dopaminergiques nigro-striataux ont été particulièrement étudiées *in vivo* chez le Chat en mesurant la libération de la dopamine (DA) au niveau des terminaisons et des dendrites.

1) L'analyse des mécanismes de régulation présynaptique de la libération de DA au niveau des terminaisons a été poursuivie en étudiant les effets de la stimulation électrique unilatérale de la voie thalamo-striatale originaire du centre médian. Celle-ci favorise la libération de la DA au niveau du noyau caudé ipsilatéral et induit un effet opposé dans la structure contralatérale (M.F. Giorguieff-Chesselet, V. Leviel et A. Chéramy). Il importe donc de préciser si les réponses asymétriques également observées lors de stimulations sensorielles unilatérales ou induites par une stimulation électrique unilatérale du noyau dentelé du cervelet mettent en jeu les voies thalamo-striatales.

2) Des résultats récents sont en accord avec l'hypothèse d'une voie striato-nigrale de rétroaction régulant l'activité de la voie dopaminergique nigro-striatale. En effet, l'interruption de la transmission dopaminergique au niveau du noyau caudé par une application locale d' α -méthylparatyrosine diminue la libération dendritique de DA au niveau de la substance noire ipsilatérale et un effet inverse est observé lors d'une facilitation de la transmission dopaminergique induite par l'amphétamine. Ces modulations de la libération dendritique de DA sont très vraisemblablement impliquées dans l'activation ou l'inhibition des neurones dopaminergiques survenant respectivement dans ces deux situations. De plus, les modifications de la transmission dopaminergique au niveau d'un noyau caudé n'influencent pas l'activité de la voie dopaminergique contralatérale. Ceci suggère l'intervention de la voie striato-nigrale substance P car la facilitation ou l'interruption unilatérale de la transmission substance P-ergique nigrale qui active ou inhibe l'activité des neurones dopaminergiques ipsilatéraux sont sans effet sur celle des neurones de la voie contralatérale (A. Chéramy, V. Leviel et R. Michelot).

3) Si les neurones striato-nigraux substance P-ergiques ne régulent que l'activité de la voie dopaminergique ipsilatérale, il n'en est pas de même des neurones striato-nigraux GABAergiques. En effet, la facilitation ou l'interruption unilatérale de la transmission GABAergique au niveau d'une substance noire induisent des modifications symétriques de la libération de la DA au niveau des deux noyaux caudés. Des réponses symétriques sont également observées lors de la facilitation ou de l'interruption unilatérale de la transmission glycinergique. Ces effets sont donc distincts de ceux résultant d'une modification de la transmission dopaminergique au niveau d'une substance noire puisque la facilitation ou l'interruption unilatérale de la libération nigrale de DA produisent des changements asymétriques de la libération de DA au niveau des deux noyaux caudés. Dans ce dernier cas,

les effets contralatéraux sont associés avec des modifications de sens opposé de la libération dendritique de DA dans la substance noire contralatérale (V. Leviel et A. Chéramy).

— La destruction des systèmes noradrénergiques ascendants chez le Rat modifie les propriétés des neurones dopaminergiques mésocorticaux se projetant dans le cortex frontal. En effet, leur activité est réduite et de plus, leurs arborisations terminales sont plus développées. Les régulations inter-neurales de ces neurones dopaminergiques mésocorticaux sont distinctes de celles des autres neurones dopaminergiques mésolimbiques puisque l'activité des neurones mésocorticaux est accrue après lésion des voies habénulaire tegmentale ventrale alors que celle des neurones se projetant au niveau du noyau accumbens n'est pas modifiée (J.P. Tassin, D. Hervé, G. Blanc et A. Lisoprawski).

— Des techniques histochimiques et biochimiques ont permis d'identifier des neurones dopaminergiques dans des cultures primaires de neurones dissociés obtenus à partir de mésencéphale de Souris embryonnaires. La croissance de ces neurones dopaminergiques a pu être suivie pendant plusieurs semaines. Le nombre de sites de capture à haute affinité de la ^3H -DA et la synthèse de ^3H -DA à partir de ^3H -tyrosine sont augmentés lorsque les neurones dopaminergiques mésencéphaliques sont cultivés en présence de leurs cellules cibles du striatum (A. Prochiantz, U. di Porzio et B. Berger).

Sérotonine

— Les interrelations entre les neurones dopaminergiques nigro-striataux et les neurones sérotoninergiques raphé-nigraux et raphé-striataux ont été étudiées *in vivo* chez le Chat en mesurant la libération de ^3H -sérotonine (5-HT) synthétisée en continu à partir de ^3H -tryptophane au niveau des deux noyaux caudés et des deux substances noires. La facilitation de la libération dendritique de DA au niveau d'une substance noire réduit la libération locale de ^3H -5-HT et induit des effets semblables au niveau des deux noyaux caudés. Des effets opposés sont observés lors de l'interruption de la libération dendritique de DA induite par une application locale d' α -méthylparatyrosine. Ces effets pourraient être médiés par une voie nigro-raphé intervenant dans la régulation des neurones sérotoninergiques se projetant sur les structures extrapyramidales. De plus l'activité des neurones sérotoninergiques peut être modulée non seulement par la DA d'origine dendritique, mais également par la DA libérée à partir des terminaisons au niveau du noyau caudé (P. Soubrié, S. Bourgoin-Hamon et J.L. Montastruc).

— La biosynthèse de la 5-HT dans les neurones sérotoninergiques dépend de deux facteurs essentiels :

— la concentration intraneuronale du médiateur, et

— le niveau de polarisation de la membrane neuronale. En effet, bien que la dépolarisation de coupes de tissu (tronc ou cortex cérébral) par un excès de K^+ entraîne une activation de la tryptophane hydroxylase, celle-ci ne s'accompagne d'une accélération de la synthèse de la 5-HT que lorsque la concentration intraneuronale du médiateur est en-deçà d'un certain seuil.

L'activation de la tryptophane hydroxylase dans les tissus dépolarisés est reproduite par des traitements qui stimulent l'entrée de Ca^{2+} (ionophores spécifiques) dans les terminaisons nerveuses. Elle met en jeu une réaction de phosphorylation catalysée par une protéine kinase directement activable par le Ca^{2+} . La présence de cet enzyme dans les neurones sérotoninergiques a pu être démontrée en réalisant des lésions spécifiques de ces neurones par la 5,7-dihydroxytryptamine. La protéolyse partielle de la tryptophane hydroxylase réduit son poids moléculaire de 60 000 daltons. La perte de ce fragment rend la tryptophane hydroxylase inactivable par la protéine kinase ce qui suggère qu'il pourrait être le substrat de la réaction de phosphorylation qui conduit à l'activation de l'enzyme non protéolysé (M. Hamon et S. Bourgoin-Hamon).

— L'étude des caractéristiques de liaison de ligands spécifiques des récepteurs sérotoninergiques (3H -5-HT, 3H -spiropéridol et 3H -métergoline) d'une part et de l'adénylate cyclase stimuable par la 5-HT d'autre part, suggère l'existence de trois types de récepteurs postsynaptiques de la 5-HT dans le SNC. Ceux qui sont couplés à l'adénylate cyclase apparaissent très tôt au cours du développement et sont détruits par l'injection locale d'acide kainique. Les autres, qui fixent la 3H -5-HT ou le 3H -spiropéridol avec des affinités très élevées (K_d : 0,5-2,0nM) évoluent plus lentement au cours de l'ontogénèse et sont relativement résistants vis-à-vis de l'action toxique de l'acide kainique. Enfin, l'analyse pharmacologique détaillée avec divers agonistes et antagonistes a permis de démontrer que la 3H -5-HT et le 3H -spiropéridol se liaient sur des récepteurs différents. Ni l'un ni l'autre de ces récepteurs ne semble correspondre à celui qui fixe la 3H -métergoline avec une forte affinité. Ce site pourrait être celui qui est couplé à l'adénylate cyclase dans les membranes (D. Nelson, A. Herbet, M. Hamon et J. Adrien).

GABA

Une nouvelle technique a été mise au point pour étudier la libération *in vivo* et *in vitro* du GABA. Elle consiste à mesurer la libération de 3H -GABA synthétisée en continu à partir de 3H -glutamine. Dans ces conditions, la libération spontanée du médiateur à partir de coupes de substance noire de Rat est réduite en présence de tétradotoxine, et favorisée par le potassium par un processus calcium dépendant. De plus, la libération de 3H -GABA

néosynthétisée a pu être mise en évidence *in vivo* chez le Chat au niveau du globus pallidus et du noyau caudé à l'aide de « push-pull » canules. La libération nigrale de ^3H -GABA est accrue lors de la stimulation électrique du noyau caudé (C. Gauchy, M.L. Kemel et M.J. Besson).

Peptides

— Un anticorps contre la substance P a été obtenu en traitant des lapins avec un antigène couplé à l'ovalbumine. Un dosage radio-immunologique a été mis au point. Il a permis de faire une étude détaillée de la localisation de la substance P au niveau de la substance noire chez le Chat. De plus, la libération spontanée et la libération évoquée de substance P induite par stimulation des fibres striato-nigrales ont été mises en évidence *in vivo* chez le Chat (R. Michelot, C. Gauchy et Y. Torrens).

— Des anticorps contre les enképhalines ont été obtenus en traitant des lapins avec les antigènes (met- ou leu-enképhaline) couplés à différentes protéines (comme l'ovalbumine, la sérualbumine et l'hémocyanine). Dans le cas de la métenképhaline, les anticorps sont extrêmement spécifiques et possèdent un titre élevé. Ils ont permis de mettre au point un dosage radioimmunologique dont le seuil de détection est de 0,2 picogramme de métenképhaline. L'application de cette technique a déjà permis de montrer deux phénomènes intéressants :

— une augmentation très significative des taux de métenképhaline endogène dans la moelle lombaire chez des Rats en état de douleur chronique (Rats polyarthritiques) ;

— la libération de métenképhaline à partir du globus pallidus aussi bien *in vivo* (chez le Chat) qu'*in vitro* (chez le Rat) et son augmentation considérable par un excès (60 mM) de K^+ (F. Cesselin, S. Bourgoïn-Hamon, P. Soubrié, J.L. Montastruc et M. Hamon).

THÈSE ET DIPLOME

Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Naturelles : P. BUISSERET : Etude électrophysiologique chez le Chat du développement des propriétés spécifiques des champs récepteurs des neurones du cortex visuel : rôle de la vision et de la proprioception extraoculaire.

Diplôme de l'Ecole pratique des Hautes Etudes : P. SAILLOUR : Morphologie de la voie visuelle chez la Souris - Mise en évidence par les techniques neuro-anatomiques de la voie ipsilatérale aberrante chez la souris monoculaire congénitale et chez la souris énucléée unilatéralement à la naissance.

PUBLICATIONS

Y. LAPORTE, *Données histophysiologiques récentes sur l'innervation motrice des fuseaux neuro-musculaires* (C.R. Soc. Biol., t. 172, p. 831-844, 1978).

Y. LAPORTE, *Innervation of cat muscle spindles by fast conducting skeleto-fusimotor axons* (in *Integration in the nervous system*, ed. Igaku Shoin, Tokyo, 1979).

F. EMONET-DÉNAND, L. JAMI and Y. LAPORTE, *Histophysiological observations on the skeleto-fusimotor innervation of mammalian spindles* (in *Motor control in man : suprasegmental and segmental mechanisms*, ed. Karger, Bâle, 1979).

F. EMONET-DÉNAND et Y. LAPORTE, *Fréquencegrammes dus à la stimulation d'axones γ dynamiques exerçant des effets du type II* (C.R. Acad. Sc., Paris, t. 287, série D, p. 531-534, 1978).

F. EMONET-DÉNAND et Y. LAPORTE, *Effets hétérogènes de l'allongement musculaire sinusoïdal sur les fréquencegrammes de terminaisons primaires dus à la stimulation d'axones γ statiques* (C.R. Acad. Sc., Paris, t. 287, série D, p. 1145-1148, 1978).

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.*, t. 103, p. 284-298, 1978).

L. JAMI and J. PETIT, *Fusimotor actions on sensitivity of spindle secondary endings to slow muscle stretch in cat peroneus tertius* (*J. Neurophysiol.*, t. 41, p. 860-869, 1978).

M. IMBERT, P. BUISSERET, Y. FRÉGNAC et E. GARY-BOBO, *Evolution des propriétés des cellules du cortex visuel chez le Chaton* (*Archiv. ital. Biol.*, t. 116, p. 370-374, 1978).

J.P. LEGOUIX and M.C. REMOND, *Two-tone suppression : comparison between cochlear microphonics and neural responses* (*Proceedings of the XXV Seminar on Acoustics, Universty of Poznan*, p. 47-52, 1978).

J.P. LEGOUIX, *Masking and interactions between acoustic signals in cochlear potentials* (in : *Technological basis of auditory investigations*, Oxford University Press, sous presse, 1979).

J.P. LEGOUIX, A. PIERSON and J.F. MINOT, *Relations between cochlear fatigue and the asymmetrical nonlinearity of the cochlear microphonics* (*Audiology*, sous presse, 1979).

M.C. BOTTE, H. BEAGLY and R. CHOCHOLLE, Temporary threshold shift, loudness and auditory evoked potentials (*Clinical Otolaryngology*, t. 4, p. 49-56, 1979).

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 supra-liminaires* (*Audiology*, t. 18, p. 125-132, 1979).

M.C. BOTTE et R. CHOCHOLLE, *La fatigue auditive. Résultats de quelques nouvelles méthodes de mesure chez l'Homme* (*J. Physiol.*, sous presse, 1979).

M.C. BOTTE et R. CHOCHOLLE, *Caractéristiques supraliminales de la fatigue auditive. Résultats récents chez l'Homme* (*Revue d'Acoustique*, sous presse, 1979).

C. CAVE et R. CHOCHOLLE, *Sonie des sons brefs et intégration temporelle* (*Revue d'Acoustique*, sous presse, 1979).

M.F. GIORGUEFF, M.L. KEMEL, J. GLOWINSKI and M.J. BESSON, *Stimulation of dopamine release by GABA in rat striatal slices* (*Brain Research*, t. 139, p. 115-130, 1978).

J.P. TASSIN, L. STINUS, H. SIMON, G. BLANC, A.M. THIERRY, M. LE MOAL, B. CARDO and J. GLOWINSKI, *Relationships between the locomotor hyperactivity induced by ALO lesions and the destruction of the fronto-cortical dopaminergic innervation in the rat* (*Brain Research*, t. 141, p. 267-282, 1978).

A. CHERAMY, A. NIEOULLON and J. GLOWINSKI, *Inhibition of dopamine release in the cat caudate nucleus by nigral application of glycine* (*Eur. J. Pharmacol.*, t. 47, p. 141-147, 1978).

A. ENJALBERT, M. HAMON, S. BOURGOIN, J. ADRIEN and J. BOCKAERT, *Post-synaptic serotonin-sensitive adenylate cyclase in the central nervous system. I. développement and distribution of serotonin and dopamine-sensitive adenylate cyclases in rat and guinea pig brain* (*Molecular Pharmacol.*, t. 14, p. 2-10, 1978).

M. HAMON, S. BOURGOIN, F. HERY and G. SIMONNET, *Activation of tryptophan hydroxylase by adenosine triphosphate, magnesium and calcium* (*Mol. Pharmacol.*, t. 14, p. 99-110, 1978).

A. NIEOULLON, A. CHERAMY and J. GLOWINSKI, *Release of dopamine evoked by electrical stimulation of the motor cortex in both caudate nuclei and in the substantia nigra in the cat* (*Brain Research*, t. 145, p. 69-84, 1978).

A. CHERAMY, A. NIEOULLON and J. GLOWINSKI, *GABAergic processes involved in the control of dopamine release from nigrostriatal dopaminergic neurons in the cat* (*Eur. J. Pharmacol.*, t. 48, p. 281-296, 1978).

S. BOURGOIN, F. ARTAUD, J. BOCKAERT, F. HERY, J. GLOWINSKI and M. HAMON, *Paradoxical decrease of brain 5-HT turnover by metergoline, a central 5-HT receptor blocker (Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., t. 302, p. 313-321, 1978).*

A. NIEOULLON, A. CHERAMY and J. GLOWINSKI, *Release of dopamine in both caudate nuclei and both substantia nigra in response to unilateral stimulation of cerebellar nuclei in the cat (Brain Research, t. 148, p. 143-152, 1978).*

P. LEFRESNE, J.C. BEAUJOUAN and J. GLOWINSKI, *Evidence for extramitochondrial pyruvate dehydrogenase involved in acetylcholine synthesis in nerve endings (Nature, t. 274, p. 497-500, 1978).*

J.P. TASSIN, J. BOCKAERT, G. BLANC, L. STINUS, A.M. THIERRY, S. LAVIELLE, J. PREMONT and J. GLOWINSKI, *Topographical distribution of dopaminergic receptors of the anterior cerebral cortex of the rat (Brain Research, t. 154, p. 241-251, 1978).*

A. CHERAMY, R. MICHELOT, V. LEVIEL, A. NIEOULLON, J. GLOWINSKI and B. KERDELHUE, *Effect of the immunoneutralization of substance P in the cat substantia nigra on the release of dopamine from dendrites and terminals of dopaminergic neurons (Brain Research, t. 155, p. 404-408, 1978).*

M. HAMON, S. BOURGOIN, F. HERY and G. SIMONNET, *Characteristics of the activation by dithiothreitol and Fe^{2+} of tryptophan hydroxylase from the rat brain (Neurochemical Research, t. 3, p. 585-598, 1978).*

D.L. NELSON, A. HERBET, S. BOURGOIN, J. GLOWINSKI and M. HAMON, *Characteristics of central 5-HT receptors and their adaptive changes following intracerebral 5,7-dihydroxytryptamine administration in the rat (Mol. Pharmacol., t. 14, p. 983-995, 1978).*