

## Neurophysiologie

M. Yves LAPORTE, professeur

Au cours de ces dernières années, les fuseaux neuromusculaires ont fait l'objet d'un nombre croissant de travaux de recherche. La diversité et le perfectionnement des techniques mises en œuvre (analyse ultrastructurale systématique des fibres musculaires intrafusales et de leur innervation sensitive et motrice, détermination du profil histochimique des fibres musculaires, élaboration de techniques permettant d'étudier les potentiels générateurs des terminaisons ainsi que les propriétés mécaniques des fibres musculaires, étude histophysiologique de l'innervation motrice, étude de l'activation des fuseaux chez l'Homme, etc.) ont abouti à compléter et à modifier sensiblement nos idées sur la structure et le fonctionnement des récepteurs complexes que sont les fuseaux, de sorte qu'il a paru souhaitable d'entreprendre, dès cette année, le bilan des données récentes les concernant.

### *Fibres musculaires intrafusales*

Banks, Harker et Stacey, en étudiant l'ultrastructure et le profil histochimique des mêmes fibres musculaires intrafusales, ont dissipé les confusions concernant les fibres à sac nucléaire qui avaient été faites dans plusieurs travaux antérieurs. Les fibres à sac  $b_1$  sont très différentes des autres fibres, tout au moins dans leur région juxta-équatoriale (région A de Barker et al.). La région A des fibres à sac  $b_1$  est caractérisée par l'atténuation ou même par l'absence de ligne M (structure qui rend solidaires les filaments de myosine), la pauvreté du reticulum sarcoplasmique, le petit nombre de mitochondries et le fait que les myofibrilles ne sont pas groupées en fascicules bien individualisés. La région A des fibres  $b_1$  est pauvre en glycogène et son activité ATPasique, après préincubation à pH basique, est très faible. Les fibres à chaîne nucléaire possèdent au contraire des myofibrilles groupées en fascicules très distincts ; ces fibres sont très riches en mitochondries et possèdent un réticulum sarcoplasmique très développé. La ligne M de leurs sarcomères est fortement marquée. Leur teneur en glycogène est très

élevée ainsi que leur activité ATPasique. Les fibres à sac  $b_2$ , à l'exception d'une zone très étroite située au voisinage immédiat de la région équatoriale, ont des caractères proches de ceux des fibres à chaîne. Les fibres à sac  $b_1$  se modifient progressivement de la région équatoriale vers l'extrémité des pôles. Dans la région C, leur ultrastructure et leur profil histochimique se rapprochent de ceux des fibres à sac  $b_2$  mais leur activité ATPasique, après préincubation basique, reste plus basse. Dans la région équatoriale des fuseaux, la fibre à sac  $b_1$  est souvent séparée du groupe de fibres constitué par les fibres à sac nucléaire et la fibre à sac  $b_2$ . La fibre à sac  $b_2$  est entourée dans sa partie polaire par un manchon de fibres élastiques plus fourni que celui qui entoure les fibres  $b_1$  (Gladden).

Les propriétés mécaniques des fibres musculaires passives, c'est-à-dire non soumises à une influence fusomotrice, commencent à être connues. Les fibres à sac  $b_1$  sont les seules à présenter le phénomène du glissement en retour (Back-slippage, creeping back) : après un étirement en rampe responsable d'un allongement de la région sensorielle, on observe une diminution relative de cet allongement bien que la longueur imposée au fuseau reste la même (Boyd). Ce phénomène, qui pourrait résulter de la structure de la région A de ces fibres, joue vraisemblablement un rôle dans l'adaptation de la décharge de la terminaison primaire observée après des augmentations de longueur musculaire.

Lorsqu'on laisse le muscle se raccourcir spontanément, les fibres musculaires intrafusales présentent dans la région A des plicatures (Kinking) qui apparaissent successivement dans les fibres à chaîne, les fibres à sac  $b_2$  et les fibres à sac  $b_1$  (Gladden). Ces plicatures dont le mécanisme est mal compris ont permis de constater que les fibres à sac  $b_1$  ont un seuil d'activation par l'acetylcholine et le suxamethonium beaucoup plus bas que celui des fibres à sac  $b_2$ , observation dont on a tiré parti pour interpréter les effets de ces substances sur l'activité des terminaisons primaires.

L'extensibilité des différentes parties des fibres musculaires intrafusales (région sensorielle, région polaire A, régions polaires B + C) a été mesurée par Poppele, Kennedy et Quick qui ont observé sur des fuseaux isolés de tenuissimus les effets d'augmentations de longueur de 100  $\mu\text{m}$  appliquées à différentes longueurs fusoriales. A la longueur de repos, définie comme la longueur du fuseau au delà de laquelle la fréquence de décharge de la terminaison primaire commence à augmenter, l'extensibilité de la région sensorielle est beaucoup plus faible que celle des parties polaires. Par contre, pour des longueurs progressivement croissantes (augmentation de longueur de 20 % par rapport à la longueur de repos) l'extensibilité des parties polaires diminue tandis que celle de la partie sensorielle augmente (l'extensibilité étant définie comme le rapport  $\Delta L/L$ , augmentation de longueur d'une partie des fibres sur

sa longueur) de sorte que les différentes parties tendent à présenter la même extensibilité. Ces modifications de raideur des parties polaires expliquent que la sensibilité des terminaisons primaires augmente avec la longueur musculaire. L'observation cinématographique de la contraction des fibres musculaires intrafusales activées par la stimulation de leurs axones moteurs (Bessou et Pagès ; Boyd et Gladden) montre des différences considérables entre les diverses fibres intrafusales. Ces différences tiennent aux fibres musculaires elles-mêmes mais aussi au mode d'activation de la membrane musculaire par les jonctions neuromusculaires. La stimulation des axones innervant les fibres à sac engendre seulement des potentiels post-synaptiques locaux tandis que celle des axones innervant des fibres à chaîne produit des potentiels d'action intéressant la totalité d'un pôle et plus rarement des potentiels locaux (Bessou et Pagès, Barker et al.). La contraction des fibres à chaîne est forte et rapide. Elle peut s'observer pour un seul stimulus et la fréquence de fusion téτανique est élevée. L'amplitude de la contraction appréciée par le déplacement d'un repère dans le fuseau continue à augmenter au delà de la fréquence de fusion. La contraction des fibres à sac  $b_1$  est extrêmement faible et localisée. Un petit nombre de sarcomères seulement présente un raccourcissement. La fréquence de fusion téτανique est très basse. La contraction des fibres à sac  $b_2$  se rapproche de celle des fibres à chaîne.

#### *Terminaisons sensibles*

Les terminaisons primaires et secondaires ainsi que les branches intrafusales des fibres Ia et II viennent de faire l'objet d'une étude morphologique détaillée (Banks, Barker et Stacey) fondée d'une part sur l'examen en microscopie électronique de coupe sériées de  $1\ \mu\text{m}$  d'épaisseur et, d'autre part, sur celui de fuseaux dissociés après imprégnation argentique. Si la grande majorité des terminaisons primaires possède des ramifications terminales sur chacune des fibres intrafusales (terminaisons  $b_1$ ,  $b_2$ , ch), environ 15 % des terminaisons primaires sont seulement en rapport avec des fibres à sac  $b_2$  et les fibres à chaîne (terminaisons  $b_2$ , ch). Ces terminaisons, dont la fibre afférente est plus fine que celle des terminaisons  $b_1$ ,  $b_2$ , ch, sont principalement observées dans les fuseaux « tandems » dans lesquels la fibre  $b_2$  fournit l'axe musculaire commun à deux capsules tandis que la fibre  $b_1$  s'observe seulement dans une seule capsule. Chaque fibre afférente Ia se ramifie en deux, quelquefois trois, branches de 1<sup>er</sup> ordre, qui sont myélinisées. Dans la majorité des cas, une des branches de premier ordre est distribuée exclusivement à la fibre à sac  $b_1$  tandis que l'autre branche se distribue, par l'intermédiaire de branches de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ordre, aux fibres à chaîne et à la fibre à sac  $b_2$ .

La plus grande partie des terminaisons secondaires repose sur des fibres

à chaîne nucléaire mais, dans plus de 70 % des cas, les terminaisons secondaires possèdent également quelques ramifications terminales reposant sur la fibre à sac  $b_2$  et même sur la fibre à sac  $b_1$ . La fraction de la terminaison secondaire en rapport avec la fibre  $b_1$  est peu importante ; elle est située dans la région juxtaéquatoriale, c'est-à-dire dans une région pourvue de myofibrilles et elle n'est desservie que par une branche de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ordre de la fibre afférente II.

#### *Terminaisons motrices*

à chaîne nucléaire mais, dans plus de 70 % des cas, les terminaisons en traînée, les plaques du type  $p_1$  et les plaques du type  $p_2$ . Plusieurs groupes étudient actuellement les terminaisons motrices des fuseaux par la même technique qui vient d'être appliquée aux terminaisons sensibles (reconstruction des terminaisons à partir de coupes sériées fines) et il sera intéressant de savoir si cette étude apportera ou non des modifications à la description actuellement admise. La présence de plis sous-synaptiques peu profonds ne peut plus être considérée comme un critère d'identification des plaques du type  $p_2$  car, dans une même terminaison, on peut trouver des régions pourvues de plis synaptiques et des régions où ces plis font défaut. Les plaques du type  $p_1$ , qui sont comparables aux plaques des fibres musculaires extrafusales et qui sont présentes surtout dans les fibres à sac, persistent dans les fuseaux privés par dégénérescence de leur innervation fusimotrice  $\gamma$  (Barker, Stacey, Emonet-Dénand, Laporte) ce qui montre qu'elles sont innervées par des axones squeletto-fusimoteurs  $\beta$ .

#### *Innervation sympathique*

Les travaux récents de Saïto et Barker montrent qu'un certain nombre de fuseaux possèdent une innervation sympathique. Après élimination par dégénérescence de l'innervation somatique (motrice et sensitive) il persiste dans de nombreux fuseaux des axones amyéliniques très fins qui cheminent entre les fibres musculaires intrafusales, dans la région polaire. Ces axones ont été mis en évidence par plusieurs méthodes : imprégnation argentique, détection des cathécholamines par fluorescence, microscopie électronique après traitement préalable par la 5 hydroxydopamine. La majorité de ces axones sont noradrénergiques ; toutefois, les caractères des vésicules présentes dans les renflements périodiques de quelques axones suggèrent que certains d'entre eux pourraient être cholinergiques.

#### *Vascularisation*

La vascularisation des fuseaux (Kennedy et al.) est indépendante de celle des fibres musculaires intrafusales. Elle est assurée par des artérioles de dia-

mètre relativement élevé (artérioles de 3<sup>e</sup> ordre) qui donnent naissance à un réseau capillaire entourant les parties polaires des fibres. On trouve rarement des capillaires dans l'espace périaxial intracapsulaire. Lorsque c'est le cas (fuseau du Lapin), ces capillaires sont très différents des capillaires extrafusaux ; leur diamètre est plus grand, leur membrane basilaire est très épaisse et leurs parois renferment de nombreux péricytes. La perméabilité de ces capillaires est différente de celle des capillaires extrafusaux. Après injection intra-aortique de peroxydase du raifort (Miyoshi), on retrouve rapidement cette substance dans les espaces intra-fasciculaires du muscle alors qu'elle ne diffuse pas dans le gel qui remplit l'espace périaxial. La capsule des fuseaux, dont la structure lamellaire est maintenant bien connue, s'oppose également à la diffusion intracapsulaire de la peroxydase appliquée à l'extérieur du fuseau. Ces premières expériences sur la perméabilité de la capsule et des capillaires suggèrent une certaine analogie entre l'espace périaxial du fuseau et les espaces sous-arachnoïdiens protégés par la barrière hémato-méningée.

Les muscles du cou et surtout les muscles paravertébraux sont d'une richesse exceptionnelle en fuseaux (Richmond et Abrahams) ; la « densité » fusoriale atteint 500 fuseaux par gramme dans le muscle intertransversaire. Ces fuseaux sont fréquemment des fuseaux « tandems » pouvant présenter jusqu'à cinq capsules échelonnées le long de la même fibre à sac nucléaire (fibre du type  $b_2$ ). Les fuseaux sont souvent disposés en parallèle et communiquent par leur capsule. Selon ces auteurs, la richesse exceptionnelle de ces muscles en fuseaux contraste avec la quasi-absence de récepteurs articulaires vertébraux ce qui suggère que de nombreux réflexes posturaux d'origine cervicale pourraient prendre leur origine dans ces fuseaux.

Les caractères particuliers des fuseaux des muscles extra-oculaires chez le Mouton (Harker) ainsi que l'équipement sensoriel de ces muscles chez le Chat (Alvarado-Mallart) — terminaisons en spirales situées autour des fibres musculaires extrafusales, terminaisons en palissade situées aux extrémités de certaines fibres — et le trajet complexe des fibres afférentes qui desservent ces récepteurs (Batini et Buisseret) ont été étudiés.

La dernière partie du cours a été consacrée aux observations récentes concernant les *propriétés physiologiques des terminaisons primaires et secondaires*. La sensibilité à la position des deux sortes de terminaisons, mesurée après adaptation, est faible mais il semble que celle des terminaisons secondaires soit plus forte que celle des terminaisons primaires comme le montrent les observations faites sur le muscle peroneus tertius du Chat (Jami et Petit) ainsi que quelques observations faites chez l'Homme par Vallbö. Certains auteurs se demandent si la sensibilité dite « dynamique » de la terminaison primaire est une véritable sensibilité à la vitesse ou si elle sert seulement à signaler les changements de longueur musculaire. Quoiqu'il

en soit, il a été confirmé (Houk) que l'augmentation de la fréquence de décharge des terminaisons primaires au cours des changements de longueur musculaire est seulement multipliée par trois quand la vitesse de ces changements est multipliée par 100. Les terminaisons secondaires sont en règle générale beaucoup moins sensibles à la vitesse des variations de longueur musculaires que les primaires mais le fait que certaines terminaisons secondaires présentent une sensibilité dynamique élevée (Jami et Petit) ne semble pas devoir être rattaché à la présence des branches terminales de ces terminaisons sur les fibres à sac  $b_1$ .

De nombreux travaux ont porté sur la non-linéarité de la sensibilité des terminaisons sensorielles. Cette sensibilité est en effet très élevée pour des étirements de fuseaux inférieurs à  $10 \mu\text{m}$  (Poppele et al.) mais elle diminue sensiblement pour des étirements de valeur supérieure. Dans la zone à haute sensibilité, la fréquence de décharge de la terminaison augmente linéairement avec l'amplitude de l'allongement (linear-range). La sensibilité des terminaisons primaires de fuseaux dé-efférentés augmente avec la longueur initiale du muscle (Poppele) ce qui résulte vraisemblablement de la diminution d'extensibilité des parties polaires des fibres intrafusales telle qu'elle vient d'être récemment démontrée.

On observe également une augmentation de la sensibilité des terminaisons primaires à des allongements de petite amplitude au cours d'étirements musculaires lents. L'augmentation est maximale en fin d'étirement, c'est-à-dire lorsque la pente de la relation fréquence de décharge-longueur observée au cours de l'étirement lent devient nettement supérieure à la pente de la sensibilité à la position mesurée dans des conditions statiques (Emonet-Dénand, Laporte et Tristant). Par contre la sensibilité des terminaisons secondaires évolue différemment : l'amplitude des réponses commence d'abord à croître modérément puis elle diminue, peut être parce que l'extensibilité de la partie des fibres intrafusales sur laquelle reposent ces terminaisons décroît. Chez l'animal décérébré, dont l'activité fusimotrice tonique maintient les fibres intrafusales dans un état permanent de contraction, la sensibilité aux petits allongements garde la même valeur élevée aux différentes longueurs musculaires (Houk et al.) ce qui permet sans doute aux terminaisons primaires de conserver la même efficacité reflexogène quelle que soit la longueur du muscle.

L'augmentation transitoire de la fréquence de décharge des terminaisons primaires, décrite sous le terme de bouffée initiale (« initial burst ») a été étudiée en détail. Cette bouffée s'observe au début d'un premier allongement en rampe survenant après un étirement musculaire ou après une période de stimulation fusimotrice, ou même après une longue période d'immobilité musculaire ; par contre, un relâchement musculaire antérieur la fait disparaître. La bouffée initiale paraît pouvoir être attribuée à la mise sous

tension de ponts entre filaments de myosine et d'actine dans les sarcomères des fibres musculaires intrafusales, comme le suggèrent les observations de Hunt et Ottoson sur des fuseaux isolés ; la bouffée initiale engendrée par une rampe n'est présente que dans la mesure où la forme de la partie initiale du tracé de tension révèle une résistance transitoire élevée à l'étirement. La labilité de cette réponse a fait douter qu'elle représente un véritable signal d'accélération.

Les potentiels générateurs des terminaisons primaires et secondaires ont été étudiés par Hunt et al. sur des fuseaux neuromusculaires isolés traités par le TTX. Le potentiel générateur de la terminaison primaire en réponse à un allongement en rampe comprend : un pic initial qui est responsable de la bouffée initiale ; une période de dépolarisation importante contemporaine de la rampe ; une phase de repolarisation très rapide qui survient dès que la rampe est terminée, à laquelle succède une phase de repolarisation lente. Le potentiel générateur est en grande partie dû à une augmentation de conductance au sodium, accessoirement au calcium. La phase de repolarisation rapide ainsi que l'hyperpolarisation observée lorsque le fuseau retrouve sa longueur initiale est due à une augmentation de conductance au potassium. Le pic initial du potentiel générateur ne s'observe que si les fibres intrafusales présentent une résistance transitoire à l'allongement, tandis que la phase de repolarisation lente contemporaine du plateau est probablement en rapport avec le phénomène du glissement en retour présenté par la fibre à sac  $b_1$ .

Hunt et Wilkinson ont mesuré au cours d'allongements sinusoïdaux (1 Hz) le gain (rapport de l'amplitude du potentiel générateur sur l'amplitude du déplacement sinusoïdal) des terminaisons primaires et secondaires. Ce gain qui est 7 à 8 fois plus important pour les terminaisons primaires que pour les terminaisons secondaires reste constant pour des valeurs d'allongement comprises entre 1 et 10  $\mu\text{m}$  (linear range) et diminue progressivement pour des allongements supérieurs à 10  $\mu\text{m}$ . Le gain des deux terminaisons mesuré dans la gamme linéaire est fonction de la fréquence de l'allongement sinusoïdal ; il augmente d'une manière linéaire de 0,01 à 20 Hz.

Plusieurs séminaires ont porté sur les aspects biomécaniques et physiologiques du mouvement : Genèse et signification de l'activité électromyographique (S. Metral). Programmation du mouvement volontaire simple (S. Bouisset). Propriétés mécaniques du muscle *in situ* (E. Pertuzon). Approche biomécanique de la difonctionnalité musculaire (F. Goubel). Comportement des unités motrices au cours des activités motrices naturelles (B. Maton). Approche biomécanique de la posture et du mouvement chez l'Homme (Y. Brenière). Interactions visuo-vestibulaires dans les réactions d'équilibration (A. Berthoz). Rôle du cervelet et des corps striés dans l'exécution d'une tâche conditionnée (H. Conde). Relations entre posture et mouvement (J. Massion).

Y. L.

## TRAVAUX DU LABORATOIRE

Les travaux de recherche ont été poursuivis dans trois domaines : récepteurs musculaires, physiologie sensorielle et neuropharmacologie biochimique.

### *I. - Récepteurs musculaires*

Les recherches ont porté sur les propriétés des terminaisons primaires et secondaires des fuseaux, sur l'innervation squelette-fusimotrice  $\beta$  et sur les modifications des propriétés mécaniques des fibres à sac  $b_1$  engendrées par les axones dynamiques.

Les réponses des terminaisons primaires et secondaires de fuseaux dé-efférentés du muscle soléaire du Chat ont été étudiées au cours d'allongements périodiques de petite amplitude appliqués pendant un étirement progressif du muscle à vitesse constante. Les réponses des terminaisons primaires à ces petits allongements augmentent progressivement d'amplitude, surtout dans la dernière partie de l'étirement. Au contraire, les réponses des terminaisons secondaires, après une période initiale d'augmentation modérée, diminuent progressivement d'amplitude en fin d'étirement. C'est précisément dans la partie terminale d'un étirement en rampe que la relation fréquence de décharge-longueur musculaire diverge de la sensibilité à la position mesurée dans des conditions statiques. Ces effets suggèrent que les parties polaires des fibres musculaires intrafusales augmentent progressivement de raideur au cours de l'allongement (Emonet-Dénand, Laporte et Tristant).

La stimulation des axones  $\beta$  dynamiques à des fréquences inférieures à 30/s, qui sont sans doute les fréquences de décharges des motoneurons  $\beta$ , entraîne une augmentation notable de la sensibilité dynamique des terminaisons primaires. Cet effet croît avec l'amplitude de l'allongement et la longueur du muscle.

Lorsqu'un fuseau est innervé par deux axones dynamiques, l'un  $\beta$ , l'autre  $\gamma$ , leurs effets s'ajoutent, à condition toutefois que chacun d'entre eux soit stimulé à fréquence basse (Emonet-Dénand et Laporte).

Une étude quantitative de l'innervation  $\beta$  a été faite dans le muscle peroneus tertius du Chat. L'identification de ces axones reposait sur plusieurs critères : persistance d'une action intrafusale après blocage sélectif des jonctions neuromusculaires extrafusales ; augmentation de la fréquence de décharge des terminaisons pour des fréquences de stimulation supérieures à la fréquence de fusion tétanique des unités motrices ; caractère non fusionné des fréquence-



grammes observés pour ces fréquences de stimulation. Le type de chaque unité motrice a été identifié par le test de fatigabilité de Burke. Dans ce muscle, le tiers environ des axones moteurs dont les vitesses de conduction sont supérieures à 50 m/s sont des axones  $\beta$  (10 % d'axones dynamiques et 20 % d'axones statiques). La moitié des terminaisons primaires et secondaires des fuseaux de ce muscle sont influencées par des axones  $\beta$ . Les axones  $\beta$  statiques ont des vitesses de conduction supérieures à 85/s et innervent soit des unités motrices du type FR (rapide, résistant à la fatigue) soit, plus rarement, des unités du type FF (rapide, fatigable). Les axones  $\beta$  dynamiques ont des vitesses de conduction comprises entre 50 et 80 m/s et innervent des unités du type lent. Les fuseaux innervés par les axones  $\beta$  présentent aussi une innervation  $\gamma$  (L. Jamo, K. Murthy et J. Petit).

Une activation de brève durée des fibres à sac  $b_1$  par des axones dynamiques  $\beta$  ou  $\gamma$  est sans effet lorsque la longueur du muscle est constante. Par contre, elle produit une activation considérable de la terminaison primaire si elle survient au cours d'une variation de longueur musculaire. Cet effet, qui est lié à la vitesse de l'allongement, montre que les propriétés mécaniques des fibres à sac  $b_1$  sont sensiblement modifiées bien que la quasi-totalité des sarcomères de ces fibres ne présentent pas de raccourcissement (Emonet-Dénand, Laporte et Tristant).

## II. - *Physiologie sensorielle*

### a) *Développement post-natal du système visuel*

L'exploration motrice de l'environnement, même limitée à la seule exploration oculomotrice, doit être associée à l'expérience visuelle pour que se développe la spécificité à l'orientation des neurones du cortex visuel. Le rôle de cofacteur de la vision joué dans ce domaine par les afférences proprioceptives extra-oculaires a été confirmé et il a en outre été démontré que les autres afférences passant dans les branches ophtalmiques du nerf trijumeau sont sans effet (P. Buisseret, E. Gary-Bobo, Y. Trotter).

Chez des animaux privés d'afférences extra-oculaires, une expérience visuelle prolongée peut entraîner une restauration partielle de la spécificité d'orientation. Il est possible que les afférences proprioceptives des muscles du cou, mises en jeu au cours de l'exploration visuelle par les mouvements de la tête, contribuent à cette restauration (P. Buisseret, E. Gary-Bobo, Y. Trotter).

Chez le Chat adulte, une relation interactive ordonnée à été mise en évidence entre la direction d'un mouvement oculaire passif et l'orientation codée par un neurone visuel (P. Buisseret, L. Maffei, Y. Trotter).

Chez l'animal élevé dans un environnement visuel normal après une énucléation unilatérale postnatale, la spécificité d'orientation se développe mais la proportion des neurones codant les stimulus horizontaux et verticaux est plus élevée que chez l'animal intact. Le développement de la spécificité aux orientations obliques paraît dépendre de l'interaction binoculaire (Y. Frégnac, Y. Trotter, E. Bienenstock).

La mobilisation passive d'un œil, associée à une expérience visuelle binoculaire, effectuée au cours de la période critique chez des chatons préalablement élevés à l'obscurité entraîne, en quelques heures, des renversements de la dominance oculaire et des modifications spécifiques de la sélectivité à l'orientation (Y. Frégnac et E. Bienenstock).

Une méthode psychophysique comportementale a permis de mesurer les seuils absolus de résolution visuelle ainsi que des fonctions psychométriques chez des chats dont le système visuel était modifié par un élevage à l'obscurité. La recherche du seuil est effectuée par présentation aléatoire de stimulus à discriminer dont l'intensité dépend de la réponse comportementale (Y. Frégnac, E. Gary-Bobo, B. Grandjean, R. Rouxel).

Le développement pré et postnatal des projections rétino-tectales de la Souris C57B1/6 a été étudié par des méthodes neuro-anatomiques (transport axonal antérograde de  $^3\text{H}$ -proline et de peroxydase du Raifort). Chez des souris normales, il n'y a pas à la naissance de ségrégation entre les territoires de terminaisons rétino-fuges croisées et non-croisées dans le colliculus supérieur. Entre la naissance et le 15<sup>e</sup> jour postnatal, on observe un rétrécissement de la zone de terminaison des projections non-croisées. Ce rétrécissement ne s'observe plus après énucléation unilatérale faite *in utero* après le 15<sup>e</sup> jour embryonnaire. Par contre, l'énucléation unilatérale avant le 15<sup>e</sup> jour embryonnaire empêche tout développement des projections non-croisées.

Ce résultat suggère que le développement des projections non-croisées nécessite la présence au niveau du chiasma des projections croisées issues de l'autre œil (P. Godement, P. Saillour, J. Salaun).

#### b) *Physiologie de l'audition*

L'effet supprimeur d'une fréquence sur la réponse microphonique à une autre fréquence a été étudié chez le Cobaye et comparé à des phénomènes analogues se produisant au niveau des réponses du nerf auditif. Une correspondance exacte entre les variations des réponses microphoniques et les réponses de fibres acoustiques « uniques » a été mise en évidence (E. Evans et M.C. Remond). Ces observations confirment l'hypothèse (J.P. Legoux et M.C. Remond) d'une relation entre le potentiel microphonique considéré comme potentiel de récepteur et les réponses des fibres acoustiques.

L'action des sons traumatisants sur le potentiel microphonique a été étudiée. La caractéristique de transfert est modifiée de sorte que la saturation et l'asymétrie diminuent rapidement sous l'action des bruits. La fonction de transfert est également modifiée et la résonance tend à se déplacer vers les basses fréquences. Ces modifications surviennent très rapidement et constituent un test sensible de l'action traumatisante des sons (J.P. Legoux, A. Pierson et F. Roux).

L'étude de l'action traumatisante des sons impulsifs a été poursuivie. En raison de l'asymétrie de la caractéristique de transfert, les réponses microphoniques correspondent à des variations de pression acoustique positives et négatives ne sont pas équivalentes et les effets traumatisants qu'elles produisent sont également différents. Ces résultats indiquent que la forme de l'onde sonore joue un rôle dans la genèse des traumatismes acoustiques (J.P. Legoux, A. Pierson et F. Roux).

La fatigue auditive engendrée par la superposition à un bruit continu de brèves bouffées de bruits impulsifs a été étudiée chez l'Homme par des mesures psychoacoustiques de seuil et par l'enregistrement de potentiels évoqués acoustiques. La fatigue auditive créée par un bruit continu seul n'est pas toujours augmentée par la superposition des bruits impulsifs. En particulier, on n'observe pas d'augmentation significative lorsque l'intervalle entre bruits impulsifs dépasse 2 secondes (M.C. Botte).

L'effet de fatigue auditive sur la sélectivité de la perception des fréquences a été étudié en établissant des courbes de masquage avant et après l'exposition de sujets à un son fatigant. Une diminution de la sélectivité des fréquences, accompagnant la perte de sensibilité à l'intensité sonore a été mise en évidence (M.C. Botte).

Les modifications de certains effets temporels ont été étudiées chez des sujets présentant des lésions cochléaires. L'étude des variations de la sommation temporelle au seuil absolu a montré que, dans le cas des fréquences pour lesquelles le déficit acoustique était le plus important, l'allongement du son entraîne un gain d'audibilité beaucoup plus faible que dans le cas des autres fréquences ou que chez des sujets normaux. La durée de l'effet de masque antérieur, par contre, se montre significativement allongée par rapport à la normale (A. Chauvin et M.C. Botte).

L'effet de bruits impulsifs et de bruits continus, de même composition spectrale, sur la compréhension et la mémorisation de textes, a été étudié en collaboration avec l'Institut de Recherches et d'Application en Psychologie du Travail (C. Cavé).

### III. - Neuropharmacologie

Le groupe de Neuropharmacologie Biochimique poursuit, sous la direction du D<sup>r</sup> J. Glowinski, l'étude des propriétés et du rôle des systèmes monoaminergiques, GABAergiques, substance P-ergiques et enképhalinerigiques impliqués dans les fonctions extrapyramidales et limbiques.

#### *Dopamine (DA)*

La recherche des voies polysynaptiques responsables des effets contralatéraux observés dans le noyau caudé et dans la substance noire, et qui sont induits par l'interruption ou la facilitation de la libération dendritique de DA au niveau d'une substance noire a été entreprise. Ces effets contralatéraux ne sont pas bloqués après transection de la décussation nigrale ou de la commissure antérieure, mais sont supprimés après transection de la masse intermédiaire du thalamus (V. Leviel, M.F. Chesselet et A. Chéramy).

L'application de potassium (30 mM) dans une substance noire stimule la libération locale d'acétylcholinestérase par un processus calcium-dépendant et induit un effet semblable dans le noyau caudé contralatéral. Inversement, la libération de l'acétylcholinestérase est réduite au niveau du noyau caudé ipsilatéral et de la substance noire contralatérale. Ces expériences démontrent pour la première fois la libération d'une enzyme en fonction de l'activité nerveuse (S. Greenfield et A. Chéramy).

De nouvelles données sur les propriétés des neurones dopaminergiques mésocorticaux ont été obtenues :

1) L'activité des neurones mésocorticaux dopaminergiques est accrue chez des Souris Balb/s émotive lorsque celles-ci sont introduites pendant deux minutes dans une enceinte illuminée hostile (open-field), cet effet étant associé à une réduction de l'activité locomotrice. Aucune modification n'est observée chez les Souris C57B1/6 non émotive.

2) L'isolement prolongé induit chez le Rat une hyperactivité locomotrice et une hyper-réactivité des animaux. Dans cette situation, la mesure et l'utilisation de la DA corticale (rapport DOPAC/DA) indique que l'activité des neurones dopaminergiques est réduite. Cet effet est réversible. Lorsqu'il est de grande amplitude, il est associé avec une accélération de la vitesse de l'utilisation de la DA au niveau du noyau accumbens et du striatum (D. Hervé, A. Lisoprawski, G. Blanc et J.P. Tassin).

La différenciation et le développement des neurones dopaminergiques mésencéphaliques de Souris embryonnaires en cultures primaires dissociées sont étudiées :

1) Les neurones dopaminergiques en culture primaire ont la capacité de libérer le médiateur. En effet, une libération de  $^3\text{H-DA}$  nouvellement captée ou synthétisée peut être produite par l'application de potassium.

2) Des cultures mésencéphaliques ou des cocultures (cellules mésencéphaliques et striatales) dépourvues de cellules gliales peuvent être obtenues. Dans ces conditions, la capture de la  $^3\text{H-DA}$  et la synthèse de  $^3\text{H-DA}$  sont plus importantes dans les cocultures ce qui montre que les neurones du striatum ont la capacité de stimuler la croissance des neurones dopaminergiques et de faciliter leur survie (A. Prochiantz, U. di Porzio, M.C. Daguët, en collaboration avec B. Berger pour les études histochimiques et immunohistochimiques).

### *Sérotonine*

L'administration intra-striatale d'acide kainique entraîne la destruction d'un système striato-raphé inhibiteur impliqué dans la régulation des neurones sérotoninergiques issus du raphé (M. Hamon, F. Artaud, S. Bourgoïn et S. El Mestikawy).

Les récepteurs membranaires de la sérotonine paraissent exister sous deux états, l'un, caractérisé par une forte affinité pour l'agoniste, pourrait correspondre à un récepteur de sensibilité, l'autre, présentant une affinité plus faible pour la sérotonine, pourrait être couplé à l'adénylate cyclase. Le  $\text{Ca}^{++}$  favoriserait la conversion vers l'état à haute affinité tandis que le guanosine-tri-phosphate favoriserait la conversion en sens inverse (M. Malat, A. Herbet, D. Nelson et M. Hamon).

### *GABA*

Chez des chats implantés avec 4 canules push-pull, une dans chaque substance noire et une dans chaque complexe globus-pallidus-noyau-entopédonculaire (PEP) il a été possible de mettre en évidence une libération spontanée de  $^3\text{H-GABA}$  synthétisé à partir de  $^3\text{H-glutamine}$ . La stimulation électrique d'un noyau caudé augmente la libération de  $^3\text{H-GABA}$  nouvellement synthétisé dans la substance noire et le PEP ipsilatéraux ce qui montre que la libération du médiateur dépend de l'activité nerveuse. Des réponses symétriques ont été observées dans les structures contralatérales mettant en évidence des régulations réciproques dans le contrôle des voies striato-nigrales et striato-PEP (C. Gauchy, M.L. Kemel et M.J. Besson).

### *Peptides*

Une nouvelle méthode a été mise au point pour étudier la libération *in vitro* de la substance P (SP) au niveau de la substance noire chez le Rat.

Cette méthode consiste à superfuser les coupes de tissu avec un anticorps de la SP dilué en présence de bacitracine et de sérum albumine, et à doser le peptide dans les superfusats. Dans ces conditions, l'inactivation enzymatique d'un analogue iodé radio-actif de la SP est considérablement réduite. La libération de SP évoquée par le potassium est calcium-dépendante et celle induite par la vératridine est bloquée par la tétrodoxtine. La libération de SP évoquée par le potassium peut être inhibée par le GABA et par l'acide L-glutamique (Y. Torrens et R. Michelet).

La libération de met-enképhaline a été étudiée au niveau du globus pallidus, du noyau caudé et de la substance noire, chez le Chat anesthésié, à l'aide de canules « push-pull ». La met-enképhaline est libérée par les terminaisons de ces structures à la vitesse de 2-20 picogrammes/15 mn. L'application d'un excès de  $K^+$  (60 mM) ou de glutamate entraîne une augmentation très importante de la libération de met-enképhaline. De même, les agents dépolarisants comme la vératridine et la batrachotoxine provoquent une libération accrue du peptide ; leurs effets sont complètement bloqués en présence de tétrodoxtine.

Chez le Chat, la stimulation nociceptive de la pulpe dentaire entraîne une augmentation considérable de la concentration de substance « met-enképhalin-like » dans le liquide céphalo-rachidien. Un tel effet peut aussi être provoqué par des stimulations centrales, par exemple du noyau raphé magnus et du noyau raphé dorsalis. Il semble que les fibres inhibitrices descendantes, mises en jeu par la stimulation nociceptive et par les stimulations centrales, entraînent l'activation de systèmes enképhalinerigiques. Ceux-ci pourraient être responsables de l'analgésie comportementale observée à la suite de certaines stimulations (F. Cesselin, S. Bourgoïn, P. Soubrié, T. Reisine, R. Artaud et M. Hamon, en collaboration avec l'unité I.N.S.E.R.M. U161).

#### THÈSES

Thèse de Doctorat de 3<sup>e</sup> cycle (Neurophysiologie) : P. GODEMENT : *Organisation des connexions exoniques dans le système visuel de souris mutantes anophthalmiques et monoculaires.*

Thèse de Doctorat de 3<sup>e</sup> cycle (Psychologie) : C. CAVE : *La sonie des sons brefs. Etude psychoacoustique chez l'Homme.*

PUBLICATIONS

Y. LAPORTE, *On the intrafusul distribution of dynamic and static fusimotor axons in cat muscles* (in *Reflex control of posture and movement*, ed. Elsevier, Amsterdam, 1979).

E. EMONET-DENAND, L. JAMI and Y. LAPORTE, *Histophysiological observations on the skeleto-fusimotor innervation of mammalian spindles* (in *Spinal and supraspinal mechanisms of voluntary motor control and locomotion*, ed. Karger, Bâle, 1980).

F. EMONET-DENAND, L. JAMI, Y. LAPORTE and N. TANKOV, *Glycogen depletion of bag<sub>1</sub> fibres elicited by stimulation of static  $\gamma$  axons in cat peroneus brevis muscle spindles* (*J. Physiol.*, London, t. 302, p. 311-321, 1980).

D. BARKER, F. EMONET-DENAND, Y. LAPORTE and M.J. STACEY, *Identification of the intrafusul endings of skeleto-fusimotor axons in the cat* (*Br. Res.*, t. 185, p. 227-237, 1980).

F. EMONET-DENAND, Y. LAPORTE and A. TRISTANT, *Effects of slow muscle stretch on the responses of primary and secondary endings to small amplitude periodic in de-efferented soleus muscle spindles* (*Br. Res.*, t. 191, 2, p. 551-554, 1980).

L. JAMI, D. LAN-COUTON and J. PETIT, *A study with the glycogen-depletion of intrafusul distribution of  $\gamma$ -axons that increase sensitivity of spindle secondary endings* (*J. Neurophysiol.*, t. 43, I, p. 16-26, 1980).

L. JAMI, D. LAN-COUTON, K. MALMGREN and J. PETIT, *Histophysiological observations on fast skeleto-fusimotor axons* (*Br. Res.*, t. 164, p. 53-59, 1979).

L. JAMI and J. PETIT, *Dynamic and static responses of primary and secondary spindle endings of the cat peroneus tertius muscle* (*J. Physiol.*, London, t. 296, p. 109 P, 1979).

M. IMBERT, *Le développement du système visuel et l'expérience précoce* (*J. Physiol.*, Paris, t. 75, p. 207-217, 1979).

M. IMBERT, *Maturation of visual cortex with and without visual experience* (in *Developmental Neurobiology of Vision*, eds. R.D. Freeman, Nato A.S.I., 1979).

P. BUISSERET, *Does extraocular proprioception influence the development of visual processes and the oculomotor system?* (in *Reflex control of posture and movement*, ed. Elsevier, Amsterdam, 1979).

P. BUISSETER and E. GARY-BOBO, *Development of visual cortical orientation specificity after dark-rearing : role of extraocular proprioception* (*Neurosci. Lett.*, t. 13, p. 259-263, 1979).

Y. FREGNAC, *Development of orientation selectivity in the primary visual cortex of normally and dark reared kittens* (*Biol. Cybern.*, I-Kinetics, t. 34, 4, p. 187-194, 1979).

Y. FREGNAC, *Development and orientation selectivity in the primary visual cortex in normally and dark reared kittens* (*Biol. Cybern.*, II-Models, t. 34, 4, p. 195-204, 1979).

Y. FREGNAC, P. BUISSETER, E. BIENENSTOCK, E. GARY-BOBO and M. IMBERT, *Persistence de la sélectivité à l'orientation des cellules du cortex visuel primaire chez les Chatons énucléés unilatéralement à la naissance et élevés à l'obscurité* (*C. R. Acad. Sc.*, Paris, t. 287, série D, p. 149-151, 1978).

Y. FREGNAC, Y. TROTTER, E. BIENENSTOCK and M. IMBERT, *Effet de l'énucléation néonatale unilatérale sur le développement de la sélectivité à l'orientation des cellules du cortex visuel primaire du Chaton* (*C. R. Acad. Sc.*, Paris, t. 289, p. 1073-1075, 1979).

Y. FREGNAC, *Kinetics of the development of orientation selectivity in the primary visual cortex of normally and dark reared kittens* (in *Developmental Neurobiology of Vision*, eds R.D. Freeman, Nato A.S.I., 1979).

P. GODEMENT, P. SAILLOUR and M. IMBERT, *Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice* (*Neurosci. Lett.*, t. 13, p. 271-278, 1979).

P. GODEMENT, *Connectivity of retinal projections in unocular mice* (in *Developmental Neurobiology of Vision*, eds R.D. Freeman, Nato A.S.I., 1979).

J.P. LEGOUX, *Masking and interactions between acoustic signals in cochlear potentials* (in *Auditory Investigations*, ed. Beagley, Oxford, 1979, Oxford Med. Engineer. Series, p. 262-283).

J.P. LEGOUX, *Mécanismes de transduction dans les cellules ciliées de l'organe de Corti* (in *Les Récepteurs Cochléaires. Structure et fonctionnement*, ed. Galf, Lannion, 1979).

J.P. LEGOUX, A. PIERSON et J.F. MINOT, *Relation entre la fatigue cochléaire et la non-linéarité asymétrique des réponses microphoniques chez le Cobaye* (*Ann. Oto-Laryngol.*, Paris, t. 96, p. 821-826, 1979).

M.C. BOTTE, R. CHOCHOLLE et A. JACHOWSKA-HEDEMAN, *Caractéristiques supraliminaires de la fatigue auditive. Résultats récents chez l'Homme* (*Rev. d'Acoustique*, t. 50, p. 186-188, 1979).



M.C. BOTTE et M.H. VARIOT, *La fatigue auditive chez les sujets ayant subi un traumatisme acoustique* (*Ann. Oto-Laryngol.*, t. 96, p. 827-833, 1979).

M.C. BOTTE, *Les réponses évoquées auditives* (*J. Physiol.*, Paris, t. 4, p. 381-402, 1979).

M.C. BOTTE, *Données psychoacoustiques et mécanismes du système auditif périphérique. I. La perception de l'intensité sonore* (in *Les Récepteurs cochléaires. Structure et fonctionnement*, ed. Galf, Lannion, 1979).

C. CAVE, *Données psychoacoustiques et mécanismes du système auditif périphérique. II. La perception de la hauteur* (in *Les Récepteurs cochléaires. Structure et fonctionnement*, ed. Galf, Lannion, 1979).

C. CAVE, *Remarques sur la notion de bruits impulsifs* (*Acustica*, t. 44, p. 159-160, 1980).

C. CAVE et R. CHOCHOLLE, *Intégration temporelle auditive : effet du niveau sur la durée critique* (*Rev. d'Acoustique*, t. 50, p. 178-179, 1979).

R. CHOCHOLLE et C. SAULNIER, *Les sons modulés* (*J. Physiol.*, Paris, t. 4, p. 357-364, 1979).

A. LISOPRAWSKI, D. HERVE, G. BLANC, J. GLOWINSKI and J.P. TASSIN, *Selective activation of the mesocortico-frontal dopaminergic neurons induced by lesion of the habenula in the rat* (*Br. Res.*, t. 183, p. 229-234, 1980).

D. MARCHAIS, J.P. TASSIN and J. BOCKAERT, *Dopaminergic component of 3H-spiroperidol binding in the rat anterior cerebral cortex* (*Br. Res.*, t. 183, I, p. 225-240, 1980).

G. BLANC, D. HERVE, H. SIMON, A. LISOPRAWSKI, J. GLOWINSKI and J.P. TASSIN, *Response to stress of mesocortico-frontal dopaminergic neurones in rats after long-term isolation* (*Nature*, t. 284, p. 265-267, 1980).

S. GREENFIELD, A. CHERAMY, V. LEVIEL and J. GLOWINSKI, *In vivo release of acetylcholinesterase in cat substantia nigra and caudate nucleus* (*Nature*, t. 284, p. 355-357, 1980).

P. SOUBRIE, M.H. THIEBOT, A. JOBERT, J.L. MONTASTRUC, F. HERY and M. HAMON, *Decreased convulsant potency of picrotoxin and pentetrazol and enhanced (3H) flunitrazepam cortical binding following stressful manipulations in rats* (*Br. Res.*, t. 189, 2, p. 505-517, 1980).

J.P. TASSIN, D. HERVE, G. BLANC and J. GLOWINSKI, *Differential effects of a two-minute open-field session of dopamine utilization in the frontal cortices of Balb/c and C57 BL/6 mice* (*Neurosci. Lett.*, t. 17, I-2, p. 67-72, 1980).

F. CESSÉLIN, J.L. MONTASTRUC, C. GROS, S. BOURGOIN and M. HAMON, *Met-enkephalin levels and opiate receptors in the spinal cord of chronic suffering rats* (*Br. Res.*, t. 191, I, p. 189-293, 1980).

M.C. DAGUET, U. DI PORZIO, A. PROCHIANZ, A. KATO and J. GLOWINSKI, *Release of dopamine from dissociated mesencephalic dopaminergic target cells* (*Br. Res.*, t. 191, p. 564-568, 1980).

C. GAUCHY, M.L. KEMEL, J. GLOWINSKI and M.J. BESSON, *In vivo release of endogenously synthesized 3H-GABA from the cat substantia nigra and the pallido-entopeduncular nuclei* (*Br. Res.*, t. 193, p. 129-141, 1980).

F. HERY, P. SOUBRIE, S. BOURGOIN, J.L. MONTASTRUC, F. ARTAUD and J. GLOWINSKI, *Dopamine released from dendrites in the substantia nigra controls the nigral and striatal release of serotonin* (*Br. Res.*, t. 193, p. 143-151, 1980).

M. HAMON, D. NELSON, A. HERBET and J. GLOWINSKI, *Multiple receptors for serotonin in the rat brain* (*Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, t. 21, p. 223-233, 1980).

J. GLOWINSKI, R. MICHELOT and A. CHERAMY, *Role of striato-nigral substance P in the regulation of the activity of the nigro-striatal dopaminergic neurons* (*Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, t. 22, p. 51-62, 1980).