

Neurophysiologie

M. Yves LAPORTE, professeur

Le cours de cette année a principalement porté sur trois aspects nouveaux de la physiologie des fuseaux neuromusculaires : le rôle de l'innervation sympathique, l'activation possible de certaines fibres musculaires intrafusales par leur propre allongement et les modifications des réponses des terminaisons sensibles observées après une période de stimulation d'axones fusimoteurs statiques ou dynamiques (post-effets).

a) Innervation sympathique des fuseaux.

Les récentes observations histologiques de Barker et Saito portant sur des fuseaux de muscles du membre postérieur chez le Chat ont d'abord été rappelées : dans des fuseaux imprégnés à l'argent, après que leur innervation sensitive et motrice ait été éliminée par dégénérescence, on peut observer des fibres amyéliniques très fines dans la capsule ou le long des fibres musculaires. L'examen de ces fuseaux en microscopie à fluorescence ainsi que les caractères des vésicules présentes dans les varicosités de ces fibres observées en microscopie électronique suggèrent que certaines de ces fibres sont noradrénergiques et d'autres cholinergiques. L'innervation sympathique fusoriale est inconstante et des variations considérables entre muscles ont été observées ; en outre, il n'est pas possible de savoir si les formations sympathiques présentes dans les fuseaux appartiennent à des axones sympathiques à distribution exclusivement fusimotrice ou si elles proviennent de branches d'axones vasomoteurs.

L'étude expérimentale de l'innervation sympathique des fuseaux se heurte à une difficulté importante : la stimulation prolongée d'un tronc sympathique (lombar ou cervical) entraîne une vasoconstriction intense des artérioles musculaires qui est susceptible par l'anoxie locale qu'elle entraîne de modifier considérablement le fonctionnement des fuseaux. C'est la raison pour laquelle dans une étude récente poursuivie dans ce laboratoire (C. Hunt, L. Jami et Y. Laporte), la circulation dans les artérioles des muscles étudiés (tenuissimus et lombricaux superficiels) a été observée au microscope au cours de la

stimulation de la chaîne lombaire. Il semble bien que l'on puisse attribuer à une action directe du sympathique la très faible accélération de fréquence de décharge que présentent certains fuseaux car cet effet dont la latence est de quelques secondes précède une réduction appréciable de calibre des vaisseaux artériels. Une deuxième séquence d'effets comprenant une accélération de la décharge suivie d'un ralentissement et parfois d'un arrêt complet est apparemment la conséquence de la vasoconstriction car elle se déroule après l'établissement de cette dernière ; en outre, l'arrêt circulatoire par compression artérielle entraîne une séquence d'effets comparables. Aucune modification de la sensibilité dynamique des terminaisons primaires n'a été observée au cours de l'effet présumé direct ; aucune action « antifatique » sur la contraction des fibres musculaires intrafusales activées par leurs axones moteurs, comparable à celle décrite par Orbeli sur le muscle gastrocnémien de la grenouille, n'a pu être clairement démontrée. Une très légère augmentation de l'amplitude des fréquencesgrammes de terminaisons primaires, lors de la stimulation d'axones statiques, a été quelquefois observée suggérant un effet du sympathique sur la contraction des fibres intrafusales. L'inconstance et la faiblesse des effets présumés directs rapportés dans ce travail font douter leurs auteurs de l'importance de l'innervation sympathique encore qu'il soit concevable que les techniques utilisées n'aient pas été appropriées à la démonstration de son action.

Tout autre est la conclusion de Passatore et Filippi qui ont enregistré, chez le Lapin, dans la racine mésencéphalique du trijumeau, l'activité de cellules activées par les fuseaux de muscles masticateurs. Ces auteurs rapportent que la stimulation de la chaîne sympathique cervicale entraîne, en quelques secondes, une inhibition importante de la décharge de ces cellules. Cet effet peut être aisément reproduit même si le temps écoulé entre deux périodes de stimulation successives de la chaîne cervicale est bref, alors que dans les expériences sur le sympathique lombaire de Hunt et al., plusieurs minutes de récupération étaient nécessaires entre deux périodes de stimulation pour obtenir un effet. Des expériences de contrôle paraissent nécessaires pour homologuer cet effet afin d'exclure la possibilité d'une inhibition réflexe de l'activité tonique fusimotrice à la suite de la stimulation involontaire de fibres afférentes.

b) Les fibres intrafusales à sac sont-elles activables par leur propre allongement ?

Deux travaux récents, de nature très différente, apportent des arguments en faveur de cette possibilité. Poppele et Quick ont opéré sur des fuseaux isolés soumis à des étirements en rampe lents, 2 à 4 sec de durée, et de faible amplitude (5 % d'augmentation par rapport à la longueur initiale, c'est-à-dire la longueur pour laquelle une tension apparaît aux extrémités du fuseau).

Les paramètres suivants ont été mesurés : déformation ($\Delta L/L$) de deux segments, l'un situé dans la région des fibres à sac servant de support à la terminaison primaire (région sensorielle), l'autre situé dans une région immédiatement adjacente (région musculaire) ; longueur des sarcomères dans cette région (moyenne de 20 à 40 sarcomères) mesurée par enregistrement microcinématographique ; tension mesurée à l'une des extrémités du fuseau par la déformation d'une boucle élastique, ce qui a permis de déterminer la raideur du fuseau (rapport tension/augmentation de longueur). Poppele et Quick ont constaté que :

1) la déformation $\Delta L/L$ de la région sensorielle des fibres à sac du type b_1 augmentait plus rapidement dans la deuxième partie de l'allongement alors que, durant la même période, la déformation de la région musculaire diminuait sensiblement ;

2) la tension à l'extrémité du fuseau augmente plus rapidement lorsque la déformation de la région musculaire diminue ;

3) la raideur, mesurée en appliquant au fuseau de petits allongements en divers points de la rampe, augmente sensiblement dans la seconde partie de la rampe ;

4) la longueur des sarcomères, après une période initiale d'augmentation progressive, cesse de croître et tend, au contraire, à diminuer.

Cette diminution relative de longueur des sarcomères est considérée par ces auteurs comme la preuve de leur contraction active. Toutefois, pour exclure qu'elle résulte seulement de différence de viscosité entre diverses parties de la fibre b_1 , il serait nécessaire d'étudier ce phénomène pour plusieurs vitesses d'allongement en rampe.

Si l'on soumet pendant plusieurs heures des muscles (lumbricaux superficiels) à des salves d'allongement brefs et rapides, et que la circulation sanguine soit périodiquement interrompue (F. Emonet-Dénand, L. Decorte et Y. Laporte), la quasi-totalité des fibres à sac b_1 présente une déplétion glycogénique dans la région B ; il en est de même pour environ 60 % des fibres à sac b_2 ; par contre, la teneur en glycogène des fibres à chaîne est pratiquement inchangée. La disparition du glycogène dans les fibres à sac de fuseaux de muscles soumis à ce régime d'allongement alors que la teneur en glycogène des fuseaux de muscles témoins soumis à la même réduction de circulation sanguine reste normale, suggère que cet allongement entraîne la contraction des fibres intrafusales et secondairement leur déplétion en glycogène.

c) Post-effets fusimoteurs.

La stimulation répétitive d'axones fusimoteurs, quelle que soit leur fonction (statique ou dynamique), entraîne, après la période de stimulation, une

augmentation de la sensibilité dynamique des terminaisons primaires. Il est nécessaire pour observer ces effets que la stimulation soit faite à longueur musculaire constante ou pendant la phase de relâchement d'un allongement périodique : ce « post-effet dynamique » qui persiste tant que le muscle n'a pas été à nouveau allongé, s'explique vraisemblablement par la formation de ponts entre filaments de myosine et d'actine qui se développent soit dans les fibres à sac b_1 (cas des axones dynamiques), soit dans les fibres musculaires innervées par des axones statiques (fibres à sac b_2 et/ou fibres à chaîne). Il est concevable que ce phénomène joue un rôle physiologique dans le maintien de la sensibilité dynamique des terminaisons primaires au cours des mouvements rythmiques (F. Emonet-Dénand, Th. Bauman et M. Hulliger). Le caractère dynamique paradoxal des post-effets de la stimulation d'axones statiques est à rapprocher des effets dynamiques qui résultent de la stimulation de certains axones statiques à condition que ceux-ci soient stimulés à fréquence basse (F. Emonet-Dénand, M. Joffroy et Y. Laporte).

La dernière partie du cours a été consacrée à l'étude des décharges des fuseaux chez l'Homme au cours de contractions musculaires volontaires isométriques ou avec raccourcissement (Vallbo). Ces contractions, sauf quand elles sont très faibles, sont toujours accompagnées par une accélération de la fréquence de décharge fusoriale qui résulte de l'activation du système fusimoteur. La co-activation des motoneurones α et des motoneurones γ paraît être la règle : co-activation étroite dans le *temps* (on n'observe jamais d'augmentation de la fréquence de décharge des fibres Ia avant la contraction des fibres musculaires squelettiques) ; dans l'*espace* : lorsqu'un seul doigt est mobilisé, les fuseaux des autres muscles de la main ne sont pas activés ; en *intensité* car la décharge fusoriale est grossièrement proportionnelle à la force de la contraction volontaire.

Au cours de mouvements lents (flexion de l'annulaire par exemple), la fréquence de décharge des terminaisons primaires n'est pas liée à la longueur du muscle ni à la vitesse moyenne du raccourcissement musculaire, ce qui implique qu'une augmentation de l'activité γ compense les effets du raccourcissement. Il semble, par contre, qu'il y ait une relation entre la fréquence de décharge de ces terminaisons et les variations de vitesse observées lors des petites irrégularités que l'on observe au cours du raccourcissement volontaire. On les décèle en comparant les tracés intégrés de décharge fusoriale aux tracés de vitesse de mouvement obtenus par dérivation de l'angle de l'articulation métacarpo-phalangienne. La décharge fusoriale augmente quand la vitesse du raccourcissement décroît et diminue quand la vitesse croît, ce qui pourrait contribuer par voie réflexe à la régularisation du mouvement.

Plusieurs séminaires ont porté sur l'étude de l'activité réflexe de la moelle épinière chez l'Homme, au cours du mouvement.

1) Projection des fibres du groupe I, Inhibition réciproque, Circuits Ib (E. Pierrot-Deseilligny).

Chez l'Homme, à la différence de ce que l'on observe chez le Chat, les fibres Ia des fuseaux des muscles extenseurs de la cheville activent monosynaptiquement les motoneurones α du muscle quadriceps. Au cours de la contraction volontaire du muscle jambier antérieur, l'action inhibitrice exercée sur les motoneurones α du triceps par les fibres Ia de ce muscle fléchisseur est renforcée alors que celle qu'elle exerce sur les motoneurones α du muscle quadriceps est supprimée.

2) Contrôle des circuits Ia et Ib par les afférences cutanées tactiles. Rôle dans la marche et le mouvement (E. Pierrot-Deseilligny).

Chez l'Homme, tous les effets Ib (homonymes, hétéronymes, inhibiteurs ou facilitateurs) exercés sur les motoneurones α du muscle quadriceps sont déprimés par la stimulation cutanée tactile de la plante du pied ipsilatérale ; réciproquement, la stimulation de la plante du pied contralatérale augmente ces effets. La modulation des effets Ib par ces afférences cutanées joue vraisemblablement un rôle important au cours de la marche. L'action de ces récepteurs cutanés plantaires est modifiée au cours du mouvement volontaire.

3) Inhibition récurrente et son contrôle suprasegmentaire. Rôle dans la régulation du mouvement (R. Katz).

La contraction volontaire d'un muscle donné s'accompagne de modifications de l'inhibition qui résulte de la décharge des motoneurones de ce muscle. Si la contraction est faible, on observe une augmentation de l'inhibition ; au contraire, si elle est forte, l'inhibition récurrente est diminuée. Ces modifications de sens opposé suggèrent qu'au cours des mouvements de faible amplitude, l'inhibition récurrente contribue à la précision du mouvement tandis qu'au cours de contractions où prime la force, le facteur limitant que représente l'inhibition récurrente est réduit.

4) Inhibition présynaptique des fibres Ia et son rôle dans la régulation du mouvement (C. Morin).

Les variations de la facilitation exercées par des fibres Ia sur des décharges réflexes monosynaptiques homonymes ou hétéronymes d'amplitude constante permettent d'apprécier les variations de l'inhibition présynaptique qui agit sur ces fibres. Ceci a été démontré chez l'Homme, au cours de

l'inhibition présynaptique Ia résultant de la stimulation vibratoire des fuseaux et chez le Chat au cours d'inhibitions présynaptiques mises en évidence par les tests classiques. Cette méthode a été utilisée pour étudier l'inhibition présynaptique qui s'exerce sur les fibres Ia du muscle soléaire au cours de la contraction volontaire de divers muscles.

5) Pharmacologie des circuits réflexes médullaires chez l'Homme (B. Busse).

La morphine à dose thérapeutique agit directement sur la moelle épinière car chez des patients présentant un syndrome clinique de section médullaire elle déprime ou abolit les réflexes polysynaptiques nociceptifs sans que l'excitabilité des motoneurones α testée par réflexe H soit modifiée. La morphine n'agit pas sur l'inhibition des motoneurones α de muscles extenseurs consécutive à une stimulation cutanée ipsilatérale ; par contre, elle renforce la dépression post-décharge des motoneurones α , ce qui pourrait être dû à une augmentation de l'hyperpolarisation post-décharge de ces motoneurones ou à une augmentation de l'action inhibitrice des cellules de Renshaw.

6) Significance of spinal stretch reflexes during complex movements in man (V. Dietz).

La contribution des réflexes médullaires à l'étirement a été analysée chez l'Homme au cours de la marche et de la course en faisant varier d'une manière inopinée le niveau du contact du pied avec le sol ou la vitesse de déroulement d'un tapis roulant. Dans les deux cas, une relation linéaire à été mise en évidence entre la vitesse de la flexion dorsale du pied au début de la phase de support et la force de la réponse réflexe du muscle gastrocnémien provoqué par l'étirement. Il semble donc que les réflexes médullaires d'étirement contribuent d'une manière significative au degré de contraction du muscle gastrocnémien au cours de la course. Ils permettent ainsi des ajustements rapides aux diverses situations dans lesquelles peut se dérouler cette activité motrice.

TRAVAUX DU LABORATOIRE

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

I. — *Récepteurs musculaires*

a) *Fuseaux neuro-musculaires*

Les effets de la stimulation du tronc sympathique lombaire ont été étudiés sur les fuseaux des muscles lombricaux superficiels et tenuissimus. Les décharges fusoriales ont été enregistrées tandis que l'on observait au microscope la circulation dans les artères musculaires.

Dans certains fuseaux, la stimulation répétitive du sympathique à 10-20 Hz produit en quelques secondes une légère accélération de la décharge. Cet effet précoce et faible ne s'accompagne pas de modification de la sensibilité dynamique des terminaisons primaires. Il semble qu'on puisse l'attribuer à une action directe du sympathique puisqu'il survient 20 à 30 sec avant toute réduction du flux sanguin dans les artères musculaires. Une deuxième accélération de la décharge fusoriale suivie d'un ralentissement et parfois d'un arrêt complet survient après 30-40 sec de stimulation. Cette séquence est précédée et accompagnée par une vasoconstriction complète des artères musculaires qui paraît devoir en être responsable puisque l'occlusion de la circulation dans le muscle engendre la même séquence d'effets. Dans quelques fuseaux, la stimulation sympathique a produit une légère facilitation de l'action fusomotrice statique se traduisant par une faible augmentation d'amplitude des fréquences grammes de terminaisons primaires produits par la stimulation d'axones γ statiques uniques (C. Hunt, L. Jami et Y. Laporte).

Plusieurs observations suggèrent que certaines fibres musculaires intrafusales notamment les fibres à sac b_1 peuvent être activées par l'étirement. En effet, après avoir soumis un muscle soléaire à une série d'allongements brefs, de forme triangulaire, de quelques millimètres d'amplitude, on observe une potentiation importante de l'action des axones γ dynamiques (celle-ci étant testée par la réponse à des terminaisons primaires à des allongements en rampe lents pendant une stimulation γ dynamique brève. Cette potentiation qui croît avec le nombre des allongements brefs est comparable à la potentiation que l'on observe dans certaines conditions après stimulation préalable d'axones γ dynamiques (F. Emonet-Dénand et Y. Laporte).

L'application à des muscles lombricaux de salves d'allongements triangulaires rapides pendant plusieurs heures, associée à une diminution périodique de la circulation sanguine dans ces muscles entraîne la déplétion glycogénique de la presque totalité des fibres à sac b_1 dans la région B. Environ 60 % des fibres à sac b_2 présentent une déplétion comparable mais, par contre, les fibres à chaîne restent normales (F. Emonet-Dénand, L. Decorte et Y. Laporte).

b) *Organes tendineux de Golgi*

La sensibilité dynamique de ces récepteurs a été étudiée dans les muscles peroniers du chat en examinant leurs réponses au cours de la contraction d'unités motrices stimulées à basse fréquence (10/40 sec). Pour ces fréquences, la tension développée par les unités motrices présente des oscillations de même fréquence que la stimulation et l'organe tendineux répond par une impulsion à chaque oscillation de sorte que sa fréquence de décharge est exactement celle de la stimulation. Ce type de réponse, appelée *driving*, semble plus en rapport avec la variation de tension qui survient à chaque oscillation qu'avec le niveau de la tension elle-même. En effet le *driving* disparaît lorsque, en augmentant la fréquence de stimulation, le niveau moyen de la tension développée par l'unité motrice s'élève tandis que l'amplitude relative des oscillations diminue. Lorsqu'on stimule l'unité motrice à des fréquences suffisamment élevées pour obtenir des contractions tétaniques fusionnées la composante dynamique de la sensibilité des organes tendineux se manifeste par une fréquence de décharge plus élevée pendant le développement de la tension (pic initial de la réponse) que lors de son maintien en plateau au cours duquel la décharge reste à un niveau constant. En combinant la stimulation de plusieurs unités motrices qui activent le même récepteur on observe que le pic initial de la décharge ne change pas alors que son niveau constant augmente. Ce phénomène suggère l'existence de sites générateurs distincts pour les influx respectivement responsables des composantes dynamiques et statiques de la réponse (L. Jami, J. Petit, U. Proske et D. Zytnicki).

II. — *Physiologie sensorielle*

Monsieur M. Imbert, sous-directeur, a été nommé professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay. Son départ ainsi que celui de plusieurs de ses collaborateurs a entraîné la réorganisation, sous la direction de M. Pierre Buisseret nommé sous-directeur, de la partie du laboratoire consacré à l'étude du système visuel.

a) *Développement post-natal du système visuel*

Chez des chatons ne pouvant effectuer, au cours d'une exposition visuelle brève que des mouvements oculaires verticaux ou horizontaux, la restauration de la sélectivité à l'orientation des neurones du cortex visuel est presque exclusivement limitée à l'orthogonale de la direction des mouvements oculaires effectués. Cette étude est poursuivie dans le but de préciser la participation des récepteurs des muscles obliques et rétracteurs du bulbe ainsi que les compensations résultant des mouvements de la tête (C. Milleret, E. Gary-Bobo et P. Buisseret).

Chez des chatons, initialement élevés à l'obscurité et privés d'afférences extraoculaires, une expérience visuelle même prolongée n'entraîne qu'une restauration partielle de la sélectivité d'orientation des neurones visuels corticaux. De même, la déafférentation extraoculaire empêche presque totalement les modifications considérables de l'intégration visuelle binoculaire qui résulte d'une exposition visuelle monoculaire ou de l'induction d'un strabisme (P. Buisseret et W. Singer).

Des stimulations tactiles ou électriques de la région périorbitaire, susceptibles de provoquer le clignement de la paupière, entraînent également des modifications de l'activité des neurones visuels corticaux situés dans l'aire 17. En effet, à la suite de ces stimulations, les neurones corticaux, après une brève activation de leur activité, cessent de décharger pendant 50 à 60 milli-secondes. Compte tenu du délai de transfert de l'information visuelle de l'œil au cortex visuel, cette inhibition transitoire pourrait rendre compte de l'occultation perceptive des effets visuels du clignement de la paupière (déplacement du bord de la paupière au cours de sa fermeture et occultation visuelle de courte durée) (P. Buisseret, L. Maffei et C. Milleret).

b) *Physiologie de l'audition*

Le potentiel microphonique a été enregistré en plusieurs points le long de la spirale cochléaire au moyen de diverses combinaisons d'électrodes. Les différences d'amplitude et de phase des réponses, observées dans certaines conditions, permettent de distinguer celles qui proviennent des cellules ciliées externes et celles qui proviennent des cellules ciliées internes. L'utilisation de cette technique pour étudier les bruits traumatisants a permis de vérifier que les cellules ciliées externes sont les premières à être lésées par les bruits traumatisants de sorte que l'on peut ensuite recueillir isolément les réponses des cellules ciliées internes (J.P. Legoux et M. Joannès).

Les différences inter-individuelles concernant la fragilité du récepteur auditif vis-à-vis des sons intenses ont été systématiquement étudiées sur des populations de cobayes : ces différences sont faibles lorsque les bruits sont relativement peu intenses, même s'ils sont prolongés ; au contraire, elles sont importantes lorsque les sons traumatisants sont d'intensité élevée et de courte durée (J.P. Legoux, M. Joannès et C. Saulnier). Les interactions entre diverses fréquences ont été étudiées chez le Cobaye grâce aux réponses microphoniques cochléaires. L'annulation de l'effet de suppression d'une fréquence sur une autre fréquence par la superposition d'une troisième fréquence a été comparée à un phénomène analogue de désinhibition observé au niveau des réponses unitaires du nerf auditif (M.C. Rémond et J.P. Legoux).

III. — Neuropharmacologie

Le groupe de Neuropharmacologie biochimique poursuit, sous la direction du D^r 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. L'étude du rôle des systèmes enképhalinerigiques spinaux dans les processus nociceptifs a été également abordée.

Dopamine (DA)

— Comme cela avait été montré précédemment dans le cas de la tryptophane hydroxylase au sein des neurones sérotoninerigiques, l'activation de la tyrosine hydroxylase dans les neurones dopaminergiques dépolarisés semble résulter de sa phosphorylation par une protéine kinase calcium-dépendante (S. El Mestikawy et M. Hamon).

— Diverses régulations présynaptiques de la libération de DA au niveau des terminaisons des neurones dopaminergiques nigrostriataux ont été mises en évidence *in vitro* chez le rat et *in vivo* chez le chat. Celles-ci impliquent des récepteurs des opiacés de type S, des récepteurs noradrénérigiques β_1 et des récepteurs de la somatostatine. Certains de ces récepteurs (opiacés, noradrénérigiques) pourraient être localisés sur les terminaisons dopaminergiques (M.F. Chesselet, T. Reisine et A. Cheramy).

— Le rôle des noyaux thalamiques moteurs et intralaminaires dans les régulations bilatérales de la transmission dopaminergique au niveau des terminaisons et des dendrites des neurones des deux voies dopaminergiques nigrostriatales chez le Chat a été confirmé. La stimulation électrique des noyaux moteurs induit des modifications asymétriques ipsi- et contralatérales de la libération de DA au niveau du noyau caudé et de la substance noire, tandis que des effets symétriques contralatéraux ou bilatéraux sont observés lors de la stimulation de certains noyaux intralaminaires (A. Cheramy, M.F. Chesselet, M. Desban et R. Romo).

— Les recherches sur les propriétés des neurones mésocortico-préfrontaux et mésolimbiques (noyau accumbens) dopaminergiques se sont poursuivies dans deux directions. Il a pu être démontré que l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques liés à l'adénylate cyclase provoqué par la dégénérescence des neurones dopaminergiques pouvait être modulée par des afférences non-dopaminergiques (J.P. Tassin en collaboration avec J. Bockaert et H. Simon). D'autre part des études électrophysiologiques ont révélé que les neurones corticaux soumis à l'influence des neurones dopaminergiques et se projetant dans diverses structures sous-corticales étaient le plus souvent des neurones branchés (A.M. Thierry et A. Ferron).

— L'influence des cellules cibles du striatum sur le développement ou la maturation des neurones dopaminergiques mésencéphaliques de souris embryonnaires en cultures primaires dissociées a été étudiée pour une analyse morphologique quantitative après visualisation des neurones par autoradiographie (capture de $^3\text{H-DA}$) ; les fibres dopaminergiques sont plus longues en absence de cellules cibles. Ces dernières permettent l'établissement de contacts et favorisent la maturation des prolongements terminaux (S. Denis et A. Prochiantz). La présence de divers récepteurs liés à une adénylate cyclase (DA, noradrénaline, 5-HT, adénosine, enképhaline) a été mise en évidence au niveau des neurones striataux en culture primaires (A. Prochiantz, A. Herbet en collaboration avec J. Premont et J. Bockaert).

Sérotonine (5-HT)

— L'étude des propriétés des récepteurs sérotoninergiques centraux a bénéficié des recherches sur le rôle des nucléotides guanidyliques (GTP, GppNHp) et des cations di- ou trivalents (Mn^{2+} et Mn^{3+}) dans la modulation de leur affinité ou du nombre de leurs sites. La liaison des agonistes est particulièrement modifiée par ces effecteurs qui agissent sur des sites modulateurs distincts. Ceci a permis de démontrer que la quipazine est en fait un antagoniste et que le 8-hydroxy-N,N-dipropyl-2-amino-tétraline (un analogue de la DA) est un puissant agoniste de la 5-HT. Une analyse détaillée des propriétés de cet agoniste a par ailleurs révélé qu'il agissait sur divers types de récepteurs sérotoninergiques pré- ou post-synaptiques (C. Goetz, A. Pasquier et M. Hamon).

— Des expériences effectuées *in vivo* chez le Chat en mesurant la libération de $^3\text{H-5-HT}$ synthétisée en continu à partir de $^3\text{H-tryptophane}$ dans diverses structures des ganglions de la base ont montré que la voie habénulo-raphé dorsal exerçait un contrôle inhibiteur sur l'activité des neurones sérotoninergiques. La stimulation électrique de l'habénula latérale réduit la libération du médiateur dans les deux substances noires et les deux noyaux caudés tandis que l'interruption locale de la transmission GABAergique induit une réduction sélective de la libération de la 5-HT au niveau des deux substances noires. Des neurones habénulo-raphé dorsal GABA-ergiques pourraient être impliqués dans cette régulation (P. Soubrie et T. Reisine).

GABA

— L'étude des régulations bilatérales des deux voies striato-nigrales GABAergiques a été poursuivie chez des chats implantés avec plusieurs canules « push-pull » en mesurant la libération de $^3\text{H-GABA}$ continuellement formé à partir de $^3\text{H-glutamine}$. L'application de muscimol (faible concentration de 10^{-6}M) dans une substance noire stimule la libération de $^3\text{H-GABA}$ dans la substance noire contralatérale. La voie nigro-thalamique pourrait

être impliquée dans le transfert de l'information vers le côté contralatéral car le muscimol augmente également la libération de ^3H -GABA dans certains noyaux moteurs et intralaminaires ipsilatéraux du thalamus. L'activation de la voie nigro-thalamique serait liée à un blocage de l'effet tonique inhibiteur des fibres striato-nigrales GABAergiques résultant de l'action préférentielle de l'agoniste GABAergique sur des récepteurs présynaptiques GABAergiques (M.L. Kemel, C. Gauchy et M.J. Besson).

Peptides

— A l'aide d'un analogue de la substance P, le dérivé iodé ^{125}I -Bolton et Hunter substance P, nous avons pu montrer la présence de sites de fixation spécifiques de ce ligand sur des cultures mésencéphaliques de l'embryon de souris. Dans cette situation (cellules intactes), la quantité de sites non spécifiques est négligeable à l'inverse de ce que l'on observe avec des préparations membranaires. La fixation spécifique du ligand est saturable, réversible et température-dépendante. Elle peut être détectée en absence de cellules gliales suggérant une localisation neuronale des récepteurs substance P. Divers analogues de la substance P, la physalaemine, l'élédoisine et des fragments C-terminaux de la substance P ayant une activité biologique, peuvent inhiber la fixation du ligand sur ses sites spécifiques (J.C. Beaujouan, Y. Torrens et A. Prochiantz).

— L'étude du rôle de systèmes enképhalinerigiques dans le contrôle physiologique de la transmission des influx nociceptifs au niveau spinal a été entreprise en mesurant la libération *in vivo* de met-enképhaline dans diverses situations expérimentales. Ainsi, chez le chat anesthésié, la stimulation de la pulpe dentaire ou du nerf trijumeau augmente la libération du peptide dans le liquide céphalo-rachidien au niveau de la grande citerne. De même, des stimulations nociceptives, telles que le pincement du museau ou l'administration intrapéritonéale d'acide acétique chez le rat, stimulent la libération de met-enképhaline dans les liquides de superfusion de la moelle épinière (F. Cesselin, S. Bourgoïn-Hamon, F. Artaud et M. Hamon en collaboration avec des chercheurs du laboratoire de J.M. Besson).

THÈSES

Thèse de Doctorat de 3^e cycle, soutenue le 26 octobre 1981 : Yves TROTTER : *Rôle de la proprioception extraoculaire dans le développement fonctionnel du cortex visuel primaire du Chat.*

Thèse de Doctorat d'Etat, soutenue le 5 février 1982 : Marie-Claude REMOND : *Interactions entre fréquences dans la cochlée : les phénomènes de suppression.*

Thèse pour le Doctorat vétérinaire, soutenue le 26 mai 1982 : Alain-Georges TRISTANT : *Contribution à l'étude des modifications histologiques des fibres musculaires extrafusales et intrafusales chez le Chat placé en hypothyroïdie expérimentale.*

Thèse de Doctorat d'Etat, soutenue le 18 juin 1982 : Yves FREGNAC : *Développement de la sélectivité neuronale dans le cortex visuel primaire du Chat.*

PUBLICATIONS

Y. LAPORTE, *L'innervation squeletto-fusimotrice des fuseaux neuromusculaires de mammifères* (in *Actualités en Médecine Expérimentale*, Mélanges P. Passouant, Montpellier, Euromed, p. 217-223, 1981).

Y. LAPORTE, *The skeletofusimotor innervation of cat muscle spindles* (in *Sensory functions*, Budapest, Pergamon Press, eds. E. Grastyan and P. Molnar, p. 217-223, 1981).

T.K. BAUMANN, F. EMONET-DÉNAND and M. HULLIGER, *After-effects of fusimotor stimulation on spindle Ia afferents dynamic sensitivity revealed during slow movements* (*Brain Res.*, t. 232, p. 460-465, 1982).

L. JAMI, K.S.K. MURTHY and J. PETIT, *A quantitative study of skeletofusimotor innervation in the cat peroneus tertius muscle* (*J. Physiol.*, London, t. 325, p. 125-144, 1982).

K.S.K. MURTHY, W.D. LETBETTER, E. EIDELBERG, W.E. CAMERON and J. PETIT, *Histochemical evidence for the existence of skeletofusimotor (β) innervation in the primate* (*Exp. Brain Res.*, t. 46, p. 186-190, 1982).

C.C. HUNT, L. JAMI and Y. LAPORTE, *Effects of stimulating the lumbar sympathetic trunk on cat hindlimb muscle spindles* (*Arch. ital. Biol.*, t. 120, p. 371-384, 1982).

Y. TROTTER, E. GARY-BOBO and P. BUISSET, *Recovery of orientation selectivity in kitten primary visual cortex is slowed down by bilateral section of ophthalmic trigeminal afferents* (*Develop. Brain Res.*, t. I, p. 450-454, 1981).

Y. TROTTER, Y. FRÉGNAC et P. BUISSET, *Période de sensibilité du cortex visuel primaire du Chat à la suppression unilatérale des afférences proprioceptives extraoculaires* (*C.R. Acad. Sci.*, Paris, t. 293, p. 245-248, 1981).

P. GODEMENT, J. SALAUN et P. SAILLOUR, *Absence de projections rétiniennes ipsilatérales après destruction très précoce in utero d'un œil chez la Souris* (C.R. Acad. Sci., Paris, t. 293, p. 625-630, 1981).

P. BUISSERET and E. GARY-BOBO, *Functional plasticity of orientation selectivity of kitten's visual neurons. Effects of various duration of dark-rearing at different ages* (in *Pathophysiology of the visual system*, The Hague, Dr W. Junk Publ., Ed. L. Maffei, Doc. Ophthalmol. proceed. series, 30, p. 1162-1168, 1981).

Y. FRÉGNAC and E. BIENENSTOCK, *Specific functional modifications of individual cortical neurones, triggered by vision and passive eyemovement, in immobilized kittens* (in *Pathophysiology of the visual system*, The Hague, Dr W. Junk Publ., Ed. L. Maffei, Doc. Ophthalmol. proceed. series, 30, p. 100-108, 1981).

P. GODEMENT, J. SALAUN, P. SAILLOUR and M. IMBERT, *Development of the retinofugal pathways in the mouse* (in *Pathophysiology of the visual system*, The Hague, Dr W. Junk Publ., Ed. L. Maffei, Doc. Ophthalmol. proceed. series, 30, p. 11-20, 1981).

J.P. LEGOUIX, *Phénomènes cochléaires liés à la nonlinéarité. Récepteurs cochléaires, structure et fonctionnement* (Monographie GALF, Ed. J.P. LEGOUIX, p. 93-108, 1979).

J.P. LEGOUIX and A. PIERSON, *Rôle des phénomènes de rectification dans la fatigue cochléaire produits par les sons impulsifs* (J. Physiol., Paris, t. 76, 2, p. 21 A, 1980).

J.P. LEGOUIX and A. PIERSON, *Sélectivité et discrimination des fréquences dans l'audition des mammifères* (J. Psychol., t. 2-3, p. 225-239, 1981).

M. HAMON, D.L. NELSON, M. MALLAT and S. BOURGOIN, *Are 5-HT receptors involved in the sprouting of serotonergic terminals following neonatal 5,7-dihydroxytryptamine treatment in the rat?* (Neurochem. Inter., t. 3, n° 1, p. 69-79, 1981).

M.F. CHESSELET, A. CHÉRAMY, T.D. REISINE and J. GLOWINSKI, *Morphine and -opiate agonists locally stimulate in vivo dopamine release in cat caudate nucleus* (Nature, t. 291, p. 320-322, 1981).

Y. TORRENS, J.C. BEAUJOUAN, M.J. BESSON, R. MICHELOT and J. GLOWINSKI, *Inhibitory effects of GABA, L-glutamic acid and nicotine on the potassium-evoked release of substance P in substantia nigra slices of the rat* (Eur. J. Pharmacol., t. 71, p. 383-392, 1981).

D. HERVÉ, H. SIMON, G. BLANC, M. LEMOAL, J. GLOWINSKI and J.P. TASSIN, *Opposite changes in dopamine utilization in the nucleus accumbens and*

the frontal cortex after electrolytic lesion of the median raphe in the rat (Brain Research, t. 216, n° 2, p. 422-428, 1981).

A. LIZOPRAWSKI, G. BLANC and J. GLOWINSKI, *Activation by stress of the habenulo-interpeduncular substance P neurons in the rat (Neurosci. Lett., t. 25, p. 47-51, 1981).*

P. SOUBRIÉ, T.D. REISINE, F. ARTAUD and J. GLOWINSKI, *Role of the lateral habenula in modulating nigral and striatal in vivo ³H-serotonin release in the cat (Brain Research, t. 222, n° 1, p. 192-197, 1981).*

V. LEVIEL, M.F. CHESSELET, J. GLOWINSKI and A. CHÉRAMY, *Involvement of the thalamus in the asymmetric effects of unilateral sensory stimuli on the two nigrostriatal dopaminergic pathways in the cat (Brain Research, t. 223, p. 257-272, 1981).*

A. PROCHIANTZ, M.C. DAGUET, A. HERBET and J. GLOWINSKI, *Specific stimulation of in vitro maturation of mesencephalic dopaminergic neurones by striatal membranes (Nature, t. 293, n° 5883, p. 570-572, 1981).*

A. CHÉRAMY, V. LEVIEL, F. DAUDET, B. GUIBERT, M.F. CHESSELET and J. GLOWINSKI, *Involvement of the thalamus in the reciprocal regulation of the two nigrostriatal dopaminergic pathways (Neuroscience, t. 6, n° 12, p. 2657-2668, 1981).*

M. MALLAT and M. HAMON, *Ca²⁺-Guanine nucleotide interactions in brain membranes I. Modulation of central 5-hydroxytryptamine receptors in the rat (J. Neurochem., t. 38, p. 151-161, 1982).*

M. HAMON, M. MALLAT, S. EL MESTIKAWY and A. PASQUIER, *Ca²⁺-Guanine nucleotide interactions in brain membranes. II. Characteristics of ³H-guanosine triphosphate and ³H-3, -Imidoguanosine 5'-triphosphate binding and catabolism in the rat hippocampus and striatum (J. Neurochem., t. 38, n° 1, p. 162-172, 1982).*

T.D. REISINE, P. SOUBRIÉ, F. ARTAUD and J. GLOWINSKI, *Sensory stimuli differentially affect in vivo nigral and striatal ³H-serotonin release in the cat (Brain Research, t. 232, p. 77-88, 1982).*

B. BERGER, U. DI PORZIO, M.C. DAGUET, M. GAY, A. VIGNY, J. GLOWINSKI and A. PROCHIANTZ, *Long term development of mesencephalic dopaminergic neurons of mouse embryos in dissociated primary cultures : morphological and histochemical characteristics (Neuroscience, t. 7, n° 1, p. 193-205, 1982).*

J.P. TASSIN, H. SIMON, D. HERVÉ, G. BLANC, M. LEMOAL, J. GLOWINSKI and J. BOCKAERT, *Non-dopaminergic fibres may regulate dopamine-sensitive adenylate cyclase in the prefrontal cortex and nucleus accumbens (Nature, t. 295, p. 696-698, 1982).*