

Mardi 19 avril 1983

Le Cerveau et ses Hormones

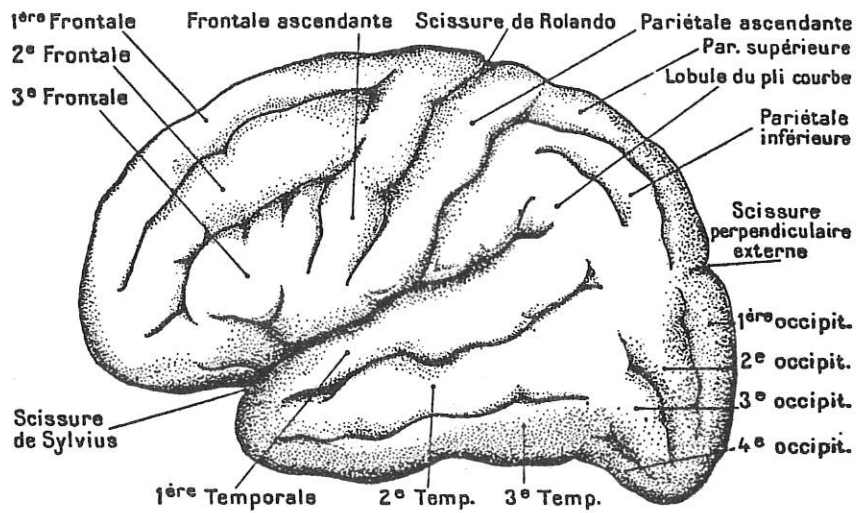


Fig. 1.- Hémisphère cérébral. Les circonvolutions

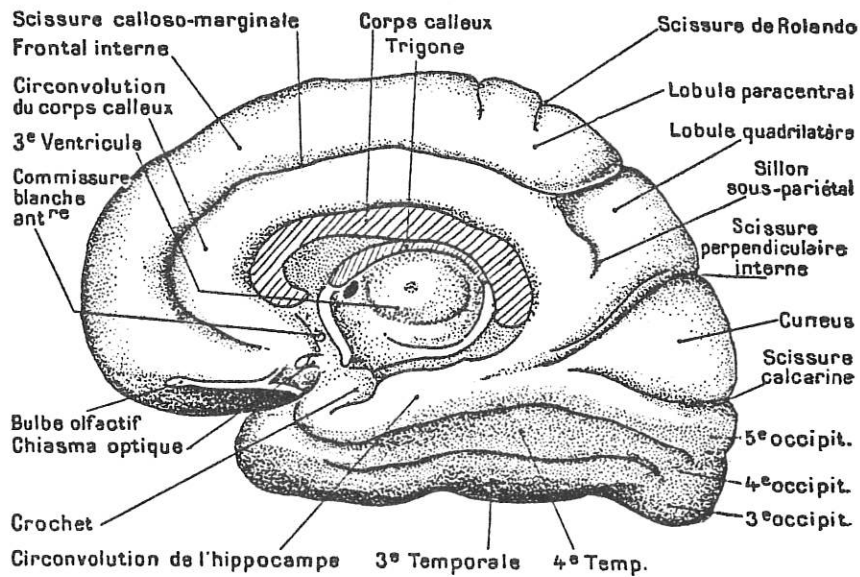


Fig. 2.- Hémisphère cérébral. Coupe longitudinale

Le mardi 19 avril 1983, le professeur NENNA, chef de clinique à l'Hôpital Raymond Poincaré de Garches, a prononcé une conférence sur "le cerveau et ses hormones". C'est la troisième fois que le Professeur NENNA apporte à notre Cercle son précieux concours. Tous les adhérents se souviennent de ses deux premières conférences :

- le 18 mars 1980 : "Médecine d'hier et d'aujourd'hui"
- le 20 avril 1982 : "Les médecines parallèles"

Aujourd'hui, "Le cerveau et ses hormones".

La notion d'hormone n'est pas nouvelle ; elle remonte à 1902 quand deux physiologistes anglais Bayliss et Starling ont établi que la sécrétion du suc pancréatique était commandée par voie chimique par une substance sécrétée par des cellules du duodénum elle-même déterminée par l'arrivée dans le duodénum du contenu acide de l'estomac. Ils appelèrent cette substance sécrétine. C'est la première hormone connue messenger chimique qui intervient dans l'activité d'un organe éloigné sans intervention du système nerveux.

Les glandes qui sécrètent les hormones sont dites des glandes à sécrétion interne ; elles n'ont pas de canaux excréteurs.

Grand merci à Monsieur NENNA de ses interventions et de l'aide qu'il nous apporte. Merci aussi d'avoir bien voulu rédiger lui-même le compte rendu de son exposé.

"O, mon cerveau ! Je t'emploie comme une divinité puis-
"sante mais capricieuse. Je t'interroge comme on fait "
"tourner une table.

"Cerveau, es-tu là ? "

"Poète, j'ai besoin d'une rime en mi ou ra ou fil, "

"Donne la moi, "

"Romancier, je te supplie de me fournir la chute d'une "
"nouvelle dont je tiens déjà les trois-quarts mais sans "
"bonne chute, point de bonne nouvelle. "

"Je te connais, "

"Je fais confiance à tes inépuisables ressources. "

"La commande que je passe, je sais que tu peux la sa- "
"tisfaire, mais livre plutôt demain que dans cent ans. "

Michel TOURNIER

Imploration, supplication d'une divinité : il est vrai que l'étonnant fonctionnement de ce viscère gris rosé, caché dans le crâne n'est reconnu que depuis peu de lustres. C'est au coeur que les passions étaient attribuées, au sang que la vie était liée. Mais depuis le début du siècle le cerveau a ravi à ces systèmes leur priorité pour définir le Tout irréductible de l'individu.

Ce faisant, le cerveau, bien qu'exploré et assailli par tous les moyens, garde encore beaucoup d'interrogations. L'aphorisme de Paul VALÉRY

"Maître Cerveau, sur son corps perché, tient en
ses plis son mystère"

reste d'actualité.

On savait que les neurologues s'occupaient des paralysies, que les psychiatres soignaient les fous. Tout allait bien dans la coexistence rassurante de ces deux systèmes : aux uns la matière, aux autres la mémoire que le scalpel du chirurgien ne retrouvait pas dans ses incisions.

Ce dualisme est insuffisant : on découvre que le paralysé peut être aphasique et qu'une même lésion explique les deux troubles. On constate que trois grains tels l'Ellébore, le Datura, l'Armoise (le LARGACTIL, le LITHIUM), transforment le

grand agité ou le mélancolique. De toute part, il n'est bruit que de scanner, d'enzymes surprenants qui font dormir, donnent à rêver, soulagent la raideur et le spasme, prennent nom d'ENKEPHALINE, de MORPHINO-MIMETIQUES, de NEURO-HORMONES, de médiateurs.

Il a paru utile au Cercle de Documentation et d'Information de la Ville de Garches, à notre Maire Yves BODIN et au Directeur du Cercle, notre cher Monsieur SIRE, d'essayer de faire préciser l'évolution des idées dans ce domaine. Je les remercie doublement de m'avoir demandé d'aborder ce sujet : "LE CERVEAU ET SES HORMONES".

D'une part j'ai le plaisir de venir à nouveau solliciter votre attention ; d'autre part j'ai été contraint de trier parmi les nouveaux documents qui s'accumulent sur ces sujets.

Je vous propose donc une promenade dans les jardins où "les navettes étincelantes" de SHERRINGTON tissent les fils de nos actes et de nos pensées où s'entrelacent les neurones par leurs synapses, leurs dendrites et leurs neuro-médiateurs.

CHAPITRE I

La première partie sera dévolue à l'étude anatomique des structures cérébrales.

A - ET TOUT D'ABORD OU SE DELIMITE LE CERVEAU ?

Dans le sens utilisé ici, mieux vaut parler de névraxe.

En effet, de toute part affluent vers le cerveau les INFORMATIONS. Elles sont recueillies à tout instant, en tout lieu du corps par les récepteurs de sensations, les organes des sens. Il est vain de séparer l'étude des sensations que Weber, Fechner et Sigmund Freud avaient entrepris de mesurer et la perception chère à Merleau-Ponty pour notre propos d'aujourd'hui.

A tout instant, en tout lieu, le NEVRAXE surveille et gouverne l'ACTION, celle de nos muscles les plus ignorés comme celle de la main. Il est le lieu où se transcrivent dans l'ACTE ou le LANGAGE, les concepts les plus précieux et les pulsions les plus intimes. Cela est bien évident pour chacun d'entre nous. Il suffit d'écouter ses VOIX INTERIEURES.

B - CE QUI EST EVIDENT POUR LE MEDECIN, CE SONT L'HETEROGENEITE DES ZONES DU CERVEAU, LA DIVERSITE DE SES FORMES.

Au travers des anatomistes, cliniciens, physiologistes va se découvrir une merveilleuse organisation et la spécialisation de certaines zones dans certaines fonctions. Il faut songer au génie de Franz Joseph GALL (1758-1828) qui proposa de relier les protubérances

du crâne à certaines fonctions émotionnelles ou intellectuelles.

L'oeil de GALL traversait l'os du crâne et sa démarche phrénologique avait quelque chose de prophétique. Il était en effet le premier à pressentir l'intime jonction entre la structure et la fonction dans le parenchyme cérébral.

A la même époque Albrecht von HALLER (1708-1777) fait oeuvre de novateur :

- il observe la fibre nerveuse (fig. 3), établit son excitabilité et la reconnaît comme conducteur de la sensibilité.
- il établit un rapport entre les nerfs périphériques, la moelle et l'encéphale.

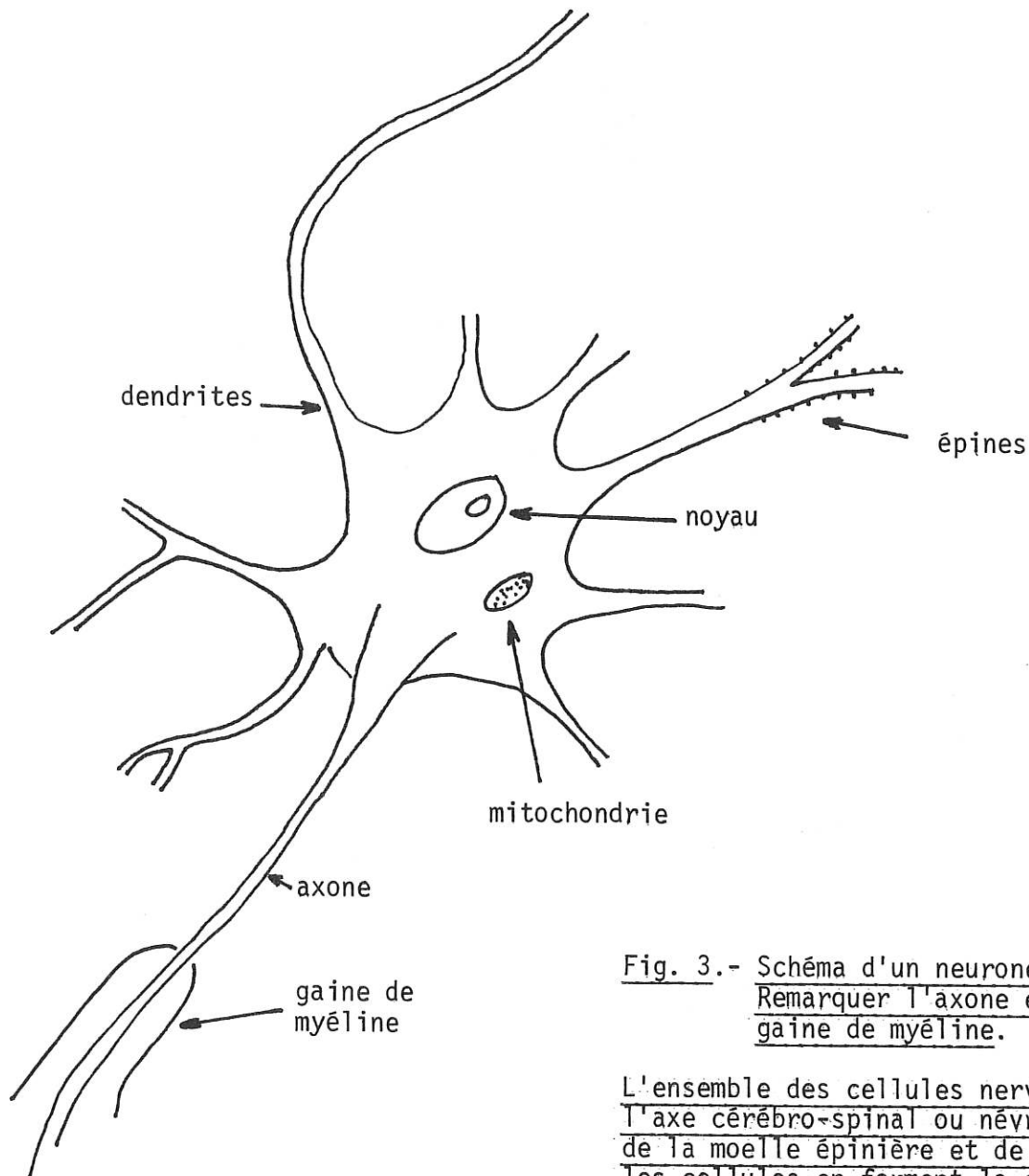


Fig. 3.- Schéma d'un neurone multipolaire
Remarquer l'axone entouré de sa
gaine de myéline.

L'ensemble des cellules nerveuses forme
l'axe cérébro-spinal ou névraxe composé
de la moelle épinière et de l'encéphale ;
les cellules en forment la substance
blanche, les axones, ou fibres nerveu-
ses, la substance grise.

Le cerveau ainsi prolongé s'étend jusqu'aux extrémités du corps, se poursuit autour des artères et des viscères. En tout point il informe la matière cellulaire dont il n'est pas séparable. En retour le cerveau est étroitement dépendant de la qualité du sang, de la nutrition, de l'état d'ensemble du sujet qu'il anime.

Vous savez qu'on définit de grandes zones sans précision formaliste qui assurent de grandes fonctions.

- La MOELLE gouverne chaque étage, transmet et reçoit.

- Le BULBE que FLOURENS baptisait noeud vital, a une importance dans la régulation du pouls, de la tension artérielle, de la respiration.

- A la zone des PEDONCULES et à la substance réticulée, une fonction d'éveil et de vigilance est impartie.

- Le CERVELET a de grands liens avec l'équilibration. Les hémisphères droit et gauche ont chacun leurs zones privilégiées : motrice, visuelle, auditive, langagière. Leurs zones d'association et le problème de la dominance hémisphérique nécessiteraient à eux seuls un long débat.

C - A CETTE MORPHOLOGIE ET A CETTE SYSTEMATISATION utile mais très approximative, trois types de recherches sont venus donner des précisions.

1 - La première est la confrontation entre les signes cliniques, le lieu de la lésion et l'organisation topographique et fonctionnelle. Vous savez tous les procédés par lesquels on peut avec précision définir le lieu et le type de la lésion.

La moelle est organisée d'une façon remarquable. Elle reçoit les sensations venues de la périphérie par les nerfs sensitifs (fig. 4) puis répercute les incitations venues du cerveau vers les muscles par les nerfs moteurs, répartis à chaque étage pour chaque région du corps (fig. 5). Ainsi, une douleur avec paralysie sciatique peut elle correspondre à une lésion vertébrale.

Voyez aussi ce malade hémiplegique : cette hémiplegie peut résulter de lésions diverses. L'on peut pratiquer successivement toute sorte d'examen. Le premier et primordial reste l'interrogatoire et l'étude de ses muscles, réflexes, sensibilité. On a ensuite étudié :

- . son fond d'oeil,
- . l'électro-encéphalogramme,
- . la scintigraphie isotopique,
- . la radiographie du crâne avec tomodensitométrie (scanner), encéphalographie gazeuse, artériographie.

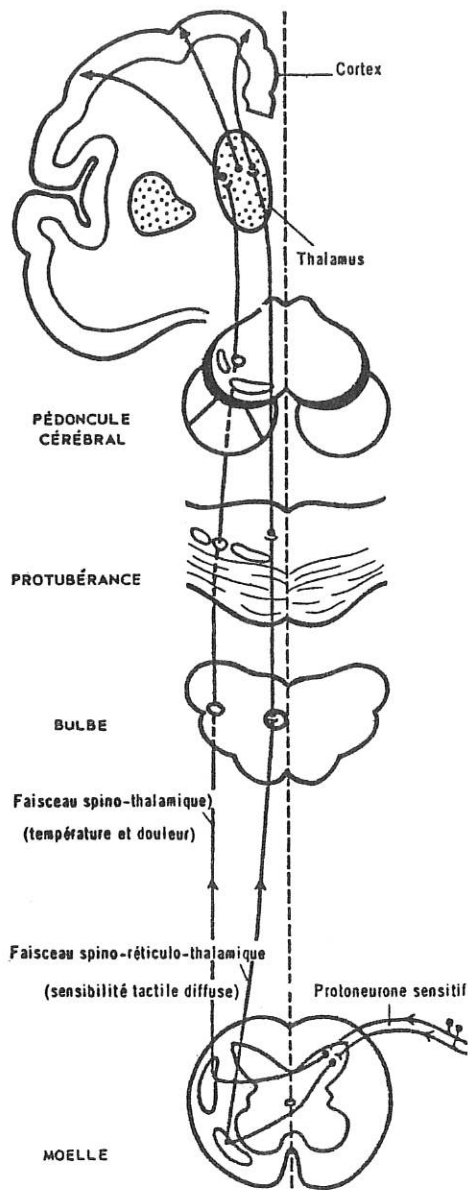


Fig. 4.- Voies sensitives principales
Voies des faisceaux spinothalamique et spino-réticulo-thalamique.

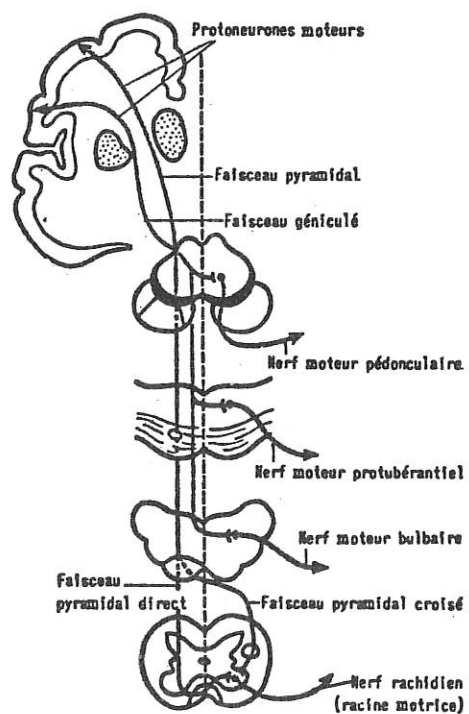


Fig. 5.- Voies motrices principales ou voies pyramidales.

- . la distribution de l'isotope au repos et au cours d'épreuves

On aurait pu examiner :

- les potentiels évoqués,
- le liquide céphalo-rachidien,
- les épreuves labyrinthiques,
- le transit du Lipiodol, des isotopes, etc, etc ...

Ainsi sont confirmés le lieu, le type de lésion. Ceci est comparé avec l'examen anatomique par biopsie, à l'autopsie.

Il a été établi au fil du temps une bonne concordance entre le signe, la lésion, la cause de la maladie qui reste le fondement de toute pratique neurologique, voire psychiatrique.

- 2 - La deuxième technique a été l'étude du système des zones du névraxe définies par les coupes architectoniques, l'étude des épilepsies.

Avec parallèlement la chirurgie stéréotaxique, on a appris à reconnaître la zone qu'il fallait ôter pour réduire l'agitation maniaque.

Egaz MONIZ a effectué les premières lobectomies et lobotomies frontales en innovant en matière de psychochirurgie. GUIDI à Foch a précisé l'intérêt de la chirurgie dans les tremblements et mouvements anormaux.

Le progrès des médications a heureusement rendu ces opérations dangereuses, mutilantes et parfois lésant gravement la personnalité obso- lète.

Mais de grands progrès ont été faits dans la connaissance topographique et les inter-relations.

- 3 - La technique la plus fructueuse est actuellement l'étude des neurones, cellules composant le névraxe (voir figure 3).

Il a fallu attendre GOLGI et CAJAL à la fin du XIXème siècle pour identifier le neurone baptisé ainsi par WALDEYER en 1880.

L'analyse des fonctions du neurone a spectaculairement progressé depuis quelques années par diverses méthodes :

- la mise en culture des cellules neuronales a été réalisée depuis peu. Leur étude électrologique est plus ancienne.

- étude biochimique du fonctionnement synaptique.

L'ensemble du névraxe évolue vers une complexité croissante :

- Les deux neurones du Calmar géant constituent la totalité du névraxe chez lui. Ils ont servi de témoin privilégié du mécanisme de la transmission de l'influx nerveux.

- Progressivement dans les diverses espèces, on a observé les variations du volume et du poids du cerveau.

La taille de l'encéphale a été rapportée à la taille de l'organisme, au poids du corps. Pour l'éléphant, le poids du cerveau est de 5700 grammes. Pour l'homme, il est de 1200 à 1500 grammes. Le rapport le plus évocateur a été établi entre le poids de l'encéphale et la surface corporelle par BAUCHOT et STEPHAN. Chez l'insectivore, telle la Musaraigne, ce rapport serait de 1. Il est chez le Chimpanzé de 11 et chez l'Homme de 28.

L'homme est singularisé par le développement du néocortex qui constitue la majeure partie des hémisphères cérébraux.

On a longtemps pensé que les différences d'organisation de l'architectomie cérébrale définissaient des différences de nature des fonctions :

- Rhinencéphale et odorat,
- Aire visuelle et granulation particulière,
- Cortex moteur et temporal : 6 à 7 couches.

CHANGEUX indique que ROCKEL et POWEL ont décompté au travers des diverses zones un nombre assez constant de neurones et considèrent que ce qui marque l'évolution progressive est l'augmentation de la surface du cerveau et du nombre total de neurones : l'estimation est de 146000 neurones par mm^2 de surface corticale cérébrale.

Ainsi le Rat aurait pour	5 cm^2	de surface :	65 millions,
le Chimpanzé	" $4,9 \text{ dm}^2$	" "	: 7,1 milliards,
le Gorille	" $5,4 \text{ dm}^2$	" "	: 7,8 milliards,
l'Homme	" 22 dm^2	" "	: 30 milliards.

On admet que du calmar à l'homme, le fonctionnement du neurone se fait de façon comparable sinon identique.

Chaque neurone est composé d'un corps cellulaire (fig. 3), de dendrites et d'un axone terminé par des prolongements. Chaque neurone est juxtaposé à ses voisins. Le réseau est discontinu. La connexion entre neurones se fait en un lieu dénommé synapse reconnu en microscopie électronique comme ayant pour dimension quelques dizaines à quelques millièmes de micromètres, sous la forme d'une petite fente entre les deux membranes limitantes (fig. 6).

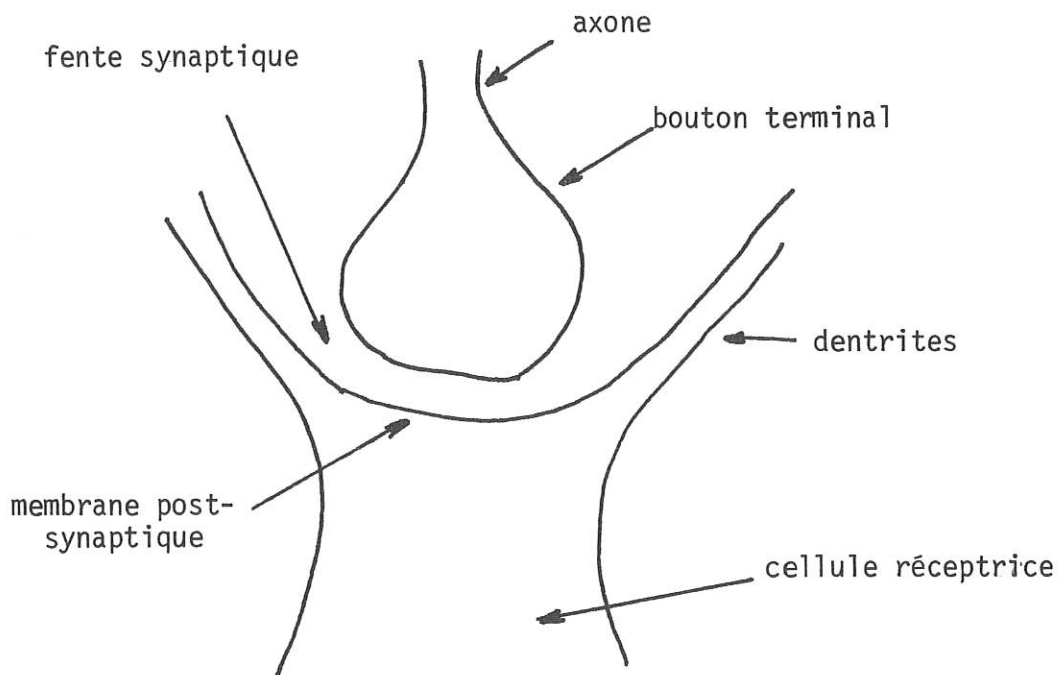


Fig. 6.- Synapse. Articulation entre deux neurones.

On estime que la seule partie corticale du névraxe contient 10^{14} à 10^{15} synapses, soit :

10 000 000 000 000 000
10 millions de milliards de synapses,

immense réseau d'une complexité dépassant toute imagination et tout câblage d'ordinateur.

Pourtant, l'on a entrepris de définir des méthodes d'étude en suivant les réseaux anatomiques et fonctionnels de sortie, d'entrée dans le cortex, le thalamus, les corps striés en suivant des enzymes marqués.

CHANGEUX propose que les neurones soient conçus non comme une série de fibrilles reliées les unes aux autres en réseaux mais comme un système de type cristallin tissé en trois dimensions et il conclut :

"... une description complète de la machine corticale passe"
"donc par celle de plusieurs milliards de singularités neuro-"
"nales où chaque singularité inclut le répertoire de dizaines"
"de milliers de contacts synaptiques. Théoriquement possible,"
"ce dénombrement est-il pratiquement réalisable ? ... La tâ-"
"che est colossale".

Réseau, câblage, structure cristalline, amoncellement cellulaire, système de fibres, le neurone transmet une information de son corps cellulaire vers l'axone. Cette information est recueillie sur le nerf isolé par l'étude du potentiel d'action et sur la synapse par les modifications chimiques. Le signal de l'impulsion ne dépasse pas la vitesse de 0,1 à 100 mètres par seconde. La nature de ce signal n'est pas liée aux variations de la perméabilité membranaire. L'énergie provient de la respiration cellulaire et elle est libérée par un système pendulaire qui règle l'ouverture des canaux de la membrane par rafales successives.

Dans l'espace synaptique, cette énergie se transcrit par la libération d'enzymes tels l'acétylcholine la noradrénaline. Ces enzymes constituent les neuro-transmetteurs,
neuro-médiateurs,
ou hormones à vrai dire particulières du cerveau.

On en voit le cheminement le long de l'axone du neurone.

Ainsi, la confrontation clinico-pathologique, l'étude du système architectonique, l'analyse du fonctionnement et de l'organisation du neurone et des synapses, permettent de confirmer les idées antérieures.

A l'un des pôles :

- le neurone enregistre les variations des capteurs, tact, vue, ouïe et organes des sens, ensemble des informations sensibles.

- La transmission se fait par relais successifs médullaires, tronc cérébral, thalamus jusqu'aux hémisphères.

- A chaque étage modulation et réponse,

- Dans toutes les zones mineures réseau inter-connecté d'enregistrement, contrôle avec reproduction, écho par l'intermédiaire de neurone associatif.

L'ensemble sera donc transcrit en sensation et analyse.

De l'autre partie :

L'action se présente comme l'autre pôle :

- . action inconsciente comme celle des viscères,
- . action consciente comme le mouvement ou la parole.

L'ensemble du névraxe constitue un merveilleux dispositif d'analyse du milieu extérieur et d'action. A l'interface entre l'extérieur et le corps, que de subtils mécanismes que le cerveau et la pensée de l'homme commencent à pénétrer. C'est cette admirable complexité que cette première partie était destinée à vous montrer.

CHAPITRE II

Le rapport entre le cerveau et les hormones revêt un double aspect :

- d'une part le cerveau gouverne les sécrétions de l'hypophyse qui, elle-même régit celle des glandes périphériques ovaires, thyroïde, surrénales et a ses propres sécrétions.
- d'autre part, on a appris à connaître les neuro-transmetteurs, neuro-médiateurs propres à certains systèmes de névraxe auxquels par extension on peut donner le nom d'hormones.

En effet, une hormone est actuellement considérée comme un produit sécrété par un système cellulaire, transporté et actif sur des récepteurs spécifiques d'un autre système cellulaire. Le terme d'hormone créé par STARLING en 1905 dérive du verbe pousser, exciter, mettre en mouvement.

C'est de ces deux aspects que nous allons maintenant nous entretenir.

Le rappel d'un évènement connu montre combien ces systèmes sont interdépendants : le Professeur Pierre MOLLARET, dans les premiers cours que j'entendis de lui, rappelait l'histoire suivante :

Dans les années 1918, 1920-1922, une pandémie grippale se manifesta dans le monde, épidémie qualifiée alors d'espagnole. Quelque temps après mais se chevauchant, on vit survenir une épidémie d'encéphalite aigüe que Von EKONOMO décrivit sous le nom d'encéphalite léthargique : obnubilation fébrile d'évolution sévère puisque 30% environ des sujets atteints décédaient dans un coma entrecoupé de plaintes et de soubresauts. Cette encéphalite entraînait des lésions destructives de la substance grise, des neurones de l'encéphale. On vit dans les années suivantes chez certains malades épargnés trois types de phénomènes :

- les uns étaient des syndromes de Parkinson apparaissant de façon précoce et d'évolution sévère,
- les autres étaient des troubles mentaux psychologiques,
- enfin, des troubles hormonaux, obésité, hypothyroïdie, diabète insipide constituaient le troisième groupe,

L'ensemble témoignant de réactions diverses de névraxe dont l'explication est maintenant connue.

A - Pierre MARIE fut le premier à établir en 1894 le rapport entre une maladie hormonale, l'acromégalie, et une tumeur de l'hypophyse dans un mémoire célèbre : "sur une hypertrophie singulière des extrémités". Il montrait qu'une tumeur de l'hypophyse pouvait entraîner, ("nous savons maintenant qu'il s'agit d'un adénome hypersécrétant des hormones somatotropes") des déformations osseuses et viscérales dont voici l'exemple.

En 1963 LINQUETTE à Lille a démontré que l'adénome à prolactine était responsable du syndrome d'aménorrhée ou d'impuissance avec galactorrhée ou gynécomastie. En voici un exemple : cet homme normalement conformé est porteur d'une hypertrophie des deux glandes mammaires qui sont le siège d'un écoulement : la galactorrhée. La suppression de la tumeur de l'hypophyse lui rend sa puissance génitale et supprime l'hypertrophie mammaire.

Voici deux hormones actives, sécrétées par l'une des parties du cerveau : l'hypophyse antérieure (fig. 7).

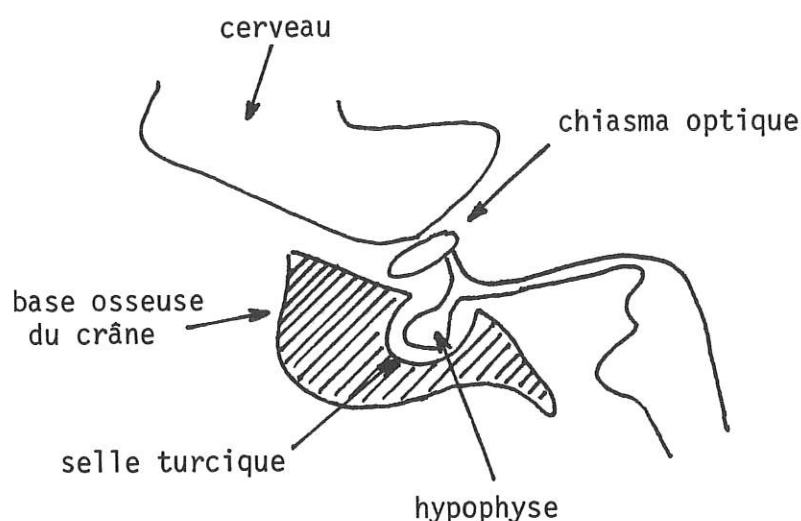


Fig. 7.- Emplacement de l'hypophyse à la face inférieure de l'encéphale dans la selle turcique

On peut me quereller : l'hypophyse est en quelque sorte rapportée sur le cerveau : il s'agit d'une structure glandulaire formée aux dépens de l'oropharynx par migration, ne comportant que des cellules glandulaires (fig. 8).

En fait l'hypophyse est bien appendue au cerveau mais elle illustre l'intime alliance qui s'établit entre les fibres nerveuses qui proviennent de la partie basale du cerveau (dénommée hypothalamus) et les cellules endocrines qui sécrètent en réponse à l'injonction des cellules nerveuses. C'est à propos de l'hypophyse

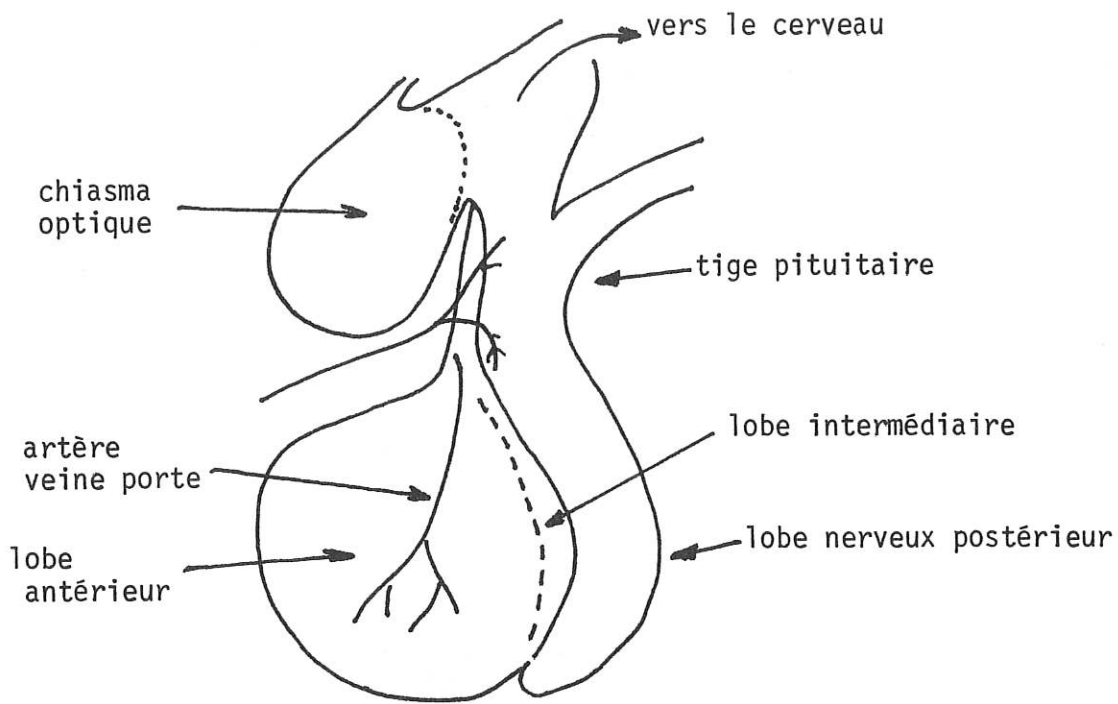


Fig. 8.- Configuration anatomique de l'hypophyse humaine.

que Rémy COLLIN a établi la notion de neuro-sécrétions transportées par le système artériel porte hypothalamique et hypophysaire.

Voici un schéma des sécrétions hypophysaires :

- par la post-hypophyse étroitement liée à l'hypothalamus sont sécrétées l'ocytocine et l'hormone anti-diurétique.

- l'anté-hypophyse a deux hormones qui agissent directement : l'hormone somatotrope et la prolactine et trois groupes de stimulines qui régissent les sécrétions des glandes surrénales, de la thyroïde et des gonades : testicules et ovaires.

C'est le mérite de GUILLEMIN d'avoir isolé après de gigantesques travaux de 1960 à 1975 les produits sécrétés par l'hypothalamus qui gouvernent la sécrétion hypophysaire et insèrent l'ensemble hormonal dans le système de relation avec le monde extérieur.

Voici un exemple tiré du système hypothalamo-hypophysogonadique, régulé en retour par un système de rétro-contrôle.

Ainsi sont isolées :

- des connexions neuronales entre l'hypothalamus et l'hypophyse,
- les sécrétions de médiateurs.

Le syndrome aménorrhée galactorrhée a été une fois encore le point de départ d'un progrès supplémentaire. En effet on eut la surprise de constater que la prise prolongée de certains médicaments reproduisaient l'aménorrhée, la gynécomastie et la galactorrhée. Or le point commun de ces molécules est d'avoir une puissante action inhibitrice sur la synthèse de la DOPANINE.

Le mécanisme est alors le suivant : le médicament stimule la sécrétion (en fait lève l'inhibition) de la prolactine. Il reproduit l'action des neurones qui contrôlent la production d'hormone hypophysaire. Un vaste progrès devait corroborer ces notions. Je n'envisagerai pas la kyrielle des neuro-médiateurs hypothalamiques ni la fonction de l'épiphyse qui est si particulière.

Nous avons eu ici l'exemple d'un premier rapport entre le système nerveux organe de régulation des actions avec le milieu extérieur, ses neuromédiateurs et les hormones hypophysaires.

B - Envisageons maintenant le deuxième type de neuro-médiateurs qui sont les supports de l'information neuronale et les produits actifs libérés et repris au niveau des synapses.

Ici encore vous me permettez de vous conter l'histoire concrète de la maladie de PARKINSON et de vous faire partager un regard sur l'évolution des idées et l'interprétation des faits :

James PARKINSON a décrit en 1817 la paralysie agitante que vous connaissez tous car elle est fréquente et donne lieu à une invalidité sévère faite de tremblements, de raideur, d'impotence et d'immobilisation lentement progressive.

Il a fallu plus de cent ans pour apprendre à connaître par TRETIAKOFF en 1919, les lésions qui la caractérisent :

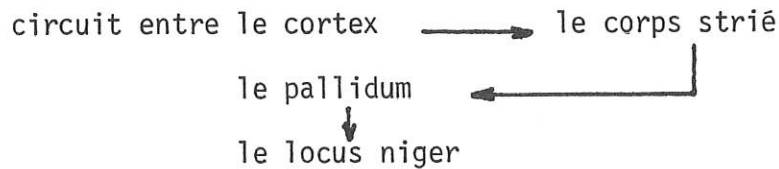
- dégénérescence d'une région du tronc cérébral le "locus niger" ;

- les cas d'autres formation "locus coeruleus" noyau dorsal du pneumogastrique dans le bulbe.

- lésion des corps striés et plus spécialement de la zone dénommée pallidum.

L'on demeurait entre 1920 et 1940 impuissant mais intrigué et actif dans la recherche et des solutions devaient venir d'horizons fort divers :

1 - On précise que le mouvement est régulé par le système suivant :



Dès lors la stéréotaxie permet de sectionner l'un des faisceaux qui réunissent ces trois liens : l'anse lenticulaire.

Par stéréotaxie à FOCH, GUIOT précise les conditions de cette thérapeutique et dans les années 1955-1960 c'était un prodige que de voir le Parkinsonien incessamment agité, s'arrêter de trembler lorsque la coagulation détruisait l'anse lenticulaire.

2 - Mais parallèlement, on avait trouvé des substances qui rendaient temporairement la vie du parkinsonien moins douloureuse : après la BELLADONE, le PAINDIOL, l'ARTANE étaient des substances mises au point par R.P. et SIGWALD. On connaissait la pharmacodynamie mais on ignorait leur mode d'action. Dans des laboratoires, Madame VOGT et CHRETIEN à MONTREAL étudiaient les concentrations en DOPAMINE du cerveau. Elle est présente à un taux élevé dans le locus niger et le striatum. Elle fait défaut dans ces mêmes structures chez les parkinsoniens et lorsque le malade ne tremble que d'un seul côté le déficit en DOPAMINE est également noté d'un seul côté. La corrélation était positive, vérifiée par l'étude des débits locaux en Dopamine, vérifiée par la destruction expérimentale du locus niger qui fait disparaître la Dopamine dans le striatum homo-latéral.

Il existe donc un système de neurones dopaminergiques négro-strié doublé d'un système cholinergique strio-négrique.

Cette découverte a eu diverses conséquences : elle rend compte des raideurs induites par certaines drogues psycho-actives (réserpine, Largactil qui vident en quelque sorte les neurones de leur dopamine) ; d'autre part, l'administration de L-DOPA fait franchir la barrière hémio-cérébrale à la DOPA et la DOPA prend la place du médiateur marquant et dans la plupart des cas atténue grandement le tremblement, l'akinésie et la rigidité.

Voici un exemple remarquable de la méthode expérimentale et de sa bonne adaptation à l'étude du fonctionnement chimique des structures nerveuses.

C - Il en a été de même pour le système nor-adrénergique et adrénér-
gique qui est fondé sur la transmission synaptique adrénalinique.

On a étudié la sérotonine avec la même méthode. Un schéma de la neuro-transmission a été établi. Il est décomposé en divers temps : captage des précurseurs, synthèse, stockage, transport, exocytose dans la fente synaptique (large de quelques nanomètres) prise en charge par un récepteur post-synaptique .

Dès lors ce système explicatif cohérent a été adopté et réalisé selon l'expression d'AGID :

"une microtopographie biochimique du cerveau et du névraxe humain".

Tout peut sembler clair ... mais que de problèmes persistent. En effet, de même que les neurones s'entrecroisent, milliards de millions de synapses, de même les systèmes de neuro-médiateurs rivalisent dans leur distribution et le nombre des médiateurs se multiplie.

D - Application.

En voici une liste qui n'est pas exhaustive ni close. On y retrouve ceux que les pharmacologistes avaient utilisé depuis longtemps en analysant leurs effets, sans l'explication micrographique de la synapse. Les recherches de HAZARD sur l'acétylcholine et l'adrénaline sont anciennes.

1 - Les médiateurs du système neurovégétatif confirment la sagacité des précurseurs sur ce schéma des thérapeutiques possibles des hypertensions. On parlait alors de centres, de ganglions mais déjà de fibres post-synaptiques et plus tard de récepteurs alpha et bêta. Voici pour la régulation vasculaire.

Il en fut de même pour d'autres grandes fonctions telles que :

- la régulation respiratoire,
- la régulation du sommeil,

où s'intègrent les neuro-médiateurs.

2 - Le système éveil, sommeil, rêve, étudié admirablement à Lyon par JOUVEI comporte divers lieux et médiateurs. A la destruction ou l'inhibition des noyaux du raphé médian, dans les pédoncules correspondent chez le chat la 5 hydroxytryptamine et la sérotonine. Elle induit un sommeil lent. Ceci est balancé par l'acétylcholine des inter-neurones et la noradrénaline du locus coeruleus qui détermine un sommeil paradoxal.

A l'inverse, Dopamine et Noradrénaline dans le système nigro striatal (SNS) et dans la voie noradrénergique dorsale (VNAD) régissent l'éveil du cortex et du comportement.

Quelle admirable mécanique. Où est l'horloge du sommeil ?

Où est l'horloger, y-a-t-il un horloger ? Nous ne le savons ou le croyons mais nous commençons à identifier les engrenages.

3 - Les derniers nés de ces neuromédiateurs sont représentés par le groupe des morphino-mimétiques.

Morphée donnait le sommeil. La sève du pavot était utilisée pour honorer les Dieux et calmer la douleur et en 1803 SERTUNER étudiait le corps isolé du pavot par SEGUIN (l'opium étant le latex du pavot et le corps isolé étant la Morphine, alcaloïde de l'opium. Elle agit en troublant la transmission synaptique à toutes les étapes du système nerveux dans la moelle, le bulbe, le mésencéphale, le diencéphale, le rhinencéphale et le cortex cérébral sur des récepteurs dénommés μ K et ϵ

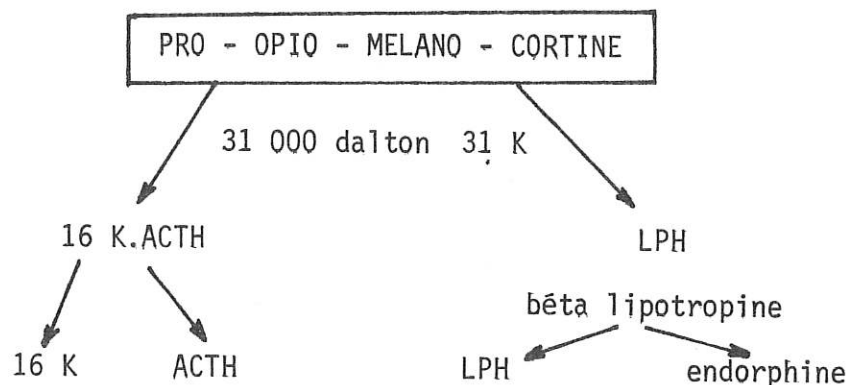
μ détermine : analgésie et dépression
K " " " : myosis et sédation
 ϵ " " " : dysphorie et hallucination

La nalorphine, le narcau et la pentazocine sont des antagonistes sélectifs de ces effets. Or l'inhibition de la douleur que provoque la morphine est analogue pour une part à celle que provoque l'irritation de la zone qui entoure l'aqueduc qui réunit les III et IV ventricule dans le tronc cérébral.

Depuis dix ans, on a isolé des récepteurs morphiniques absents chez les invertébrés, présents dans le système nerveux de tous les vertébrés étudiés par fluorescence. Les récepteurs sont dans la zone péri-aqueducale, la région médiane du thalamus, le système limbique mais également (les IX et X area postrema infundibulum hypothalamique et striatum).

On a alors postulé l'existence de substances endogènes capables de se fixer en ces sites et ces substances ont été identifiées puis dénommées ENDORPHINES. Il en existe trois principaux groupes :

Le premier est dérivé de la fragmentation de la PRO-OPIO-MELANO-CORTINE qui est située dans la zone diencéphalique. Elle donne la 16.K.ACTH, la B. LPH.



Le second est dénommé ENKEPHALINES.

A - Méthionine enképhaline ME	SNC - Médullo S. SGEP
Prométhionine	Hypoth. de porc
Me Arginine	Striatum, médullo-surréal
Me Arg - Ph	
B - Leucine encéphaline	SNC - MS - SGEP
α néo endorphine	Hypothalamus de porc
dynorphine	SNC Post hypophyse
C - Peptides à 3000 - 5000 D	

Ces enképhalines sont présentes dans le striatum, les substances gélatineuses de Rolando de la corne dorsale de la moelle, la substance péri-aqueducule et coexistent avec l'adrénaline, la noradrénaline. Aucune voie longue mais médiateur de voie à axone court dans une même structure :

Voie hypothalamo-hypophysaire

Noyau - caudé - Pallidum

Le 3ème groupe est fait de composés encore indécis :

Endorphine du LCR et urine

opiate like pronase

anodynine

kyotorphine

La question du rôle de ces substances dans la douleur et l'analgésie reste posée :

a) Elles ont été initialement considérées comme les médiateurs de l'analgésie dans un système régulateur interne ou neurone du fait d'une bonne corrélation entre les structures du neurone et la concentration en enképhaline et récepteurs opiacés.

b) L'utilisation de naloxone permettra peut être de préciser le mode d'action.

Un rôle dans la perception douloureuse reste probable, après de grands efforts, mais doit encore être précisé.

4 - Des schémas comparables sont maintenant utilisés pour l'explication des comportements.

C'est avec la plus grande prudence qu'il faut les adopter et j'espère vous avoir montré combien la régulation des activités des neuromédiateurs était complexe.

Nous venons de voir combien veille et sommeil étaient difficiles à comprendre, combien la douleur et l'analgésie étaient délicates à schématiser. Il en est de même pour le fonctionnement des viscères, le comportement alimentaire, la régulation thermique, la pulsion sexuelle.

L'étude des troubles mentaux participe du même courant de recherches. On a noté que certaines endorphines pouvaient agir de façon intéressante dans les schizophrénies en phase aiguë.

Au cours des états dépressifs, on a rapporté des données contradictoires qui restent encore hypothèses :

- déficience en noradrénaline
- effets anti-maniaque de la sérotonine
- déficience en sérotonine dans la dépression

Un déséquilibre de ces deux systèmes est évoqué.

L'ensemble témoigne comme les travaux de MENDEL à Strasbourg, de l'école de GLOWINSKI au Collège de France de l'intérêt de la neurochimie dans l'étude des maladies mentales, considérées dans leur aspect de troubles fonctionnels d'un système biochimique.

5 - Le comportement alimentaire pourrait avoir une régie assurée par des médiateurs.

L'agressivité et les fantasmes,
Les sentiments, les instincts, l'orgasme,
La mémoire et l'oubli,
L'attention,
La création intellectuelle,
L'invention d'instrument.

Tout peut s'exprimer en circuits inter-neuronaux, en médiateur si l'on adopte la symbolique électrique ou biochimique. Mais quelle effarante complexité.

Du neurone de la souris à l'imagination poétique ou aux affres de l'amour, rien de plus, nous dirait-on, qu'un accroissement de complexité du réseau des neurones. De là à fabriquer comme le croyait la Mettrie des machines à penser, il n'y a qu'un problème de câblage. J'avoue être emporté par l'enthousiasme des neuro-physiologistes. Ils ont tout élucidé, comme les chimistes nous expliquant que nous sommes faits d'un peu d'eau, de carbone, d'oxygène et d'azote avec quelques molécules supplémentaires.

Mais où est le souffle étrange qui guide infailliblement à tire d'aile les sarcelles en route vers le soleil de leurs amours et celui qui diversifie le névraxe de l'homme entre celui du calmar et de l'éléphant.

On écrivait au début du siècle "entre la physico-chimie et le bon Dieu, le transformisme et l'animisme, titube le biologiste, chargé de faits et de tendances contradictoires".

Cette brève incursion dans le monde captivant du névraxe, des hormones et des neuro-médiateurs nous a permis de découvrir la ténacité avec laquelle un labeur continu, souvent aride, a permis d'édifier un système cohérent, fondé sur la médecine expérimentale en quête d'hypothèses éternellement provisoires", pluri-disciplinaires allant du langage à la microchimie.

J'espère vous avoir montré combien cette démarche a été éclairante. Le névraxe est l'un de ces lieux où se rencontrent de façon harmonieuse le signe, la structure et la fonction. L'on s'éloigne alors du dualisme corps esprit, matière mémoire pour découvrir qu'à chaque sensation, à chaque action, correspond une innombrable kyrielle de symboles exprimés dans le langage de l'observateur, neurophysiologiste, psychiatre, biochimiste, électronicien, qui cernent le réel sans en attendre l'essence. Le névraxe est capable d'apprendre, de comprendre et transmettre, aucune autre structure n'en est capable dans le corps. Il est le système qui assure l'interprétation, l'adaptation, l'identité. Il veille au maintien des équilibres vasculaires, respiratoires. C'est par lui que se feront la rencontre avec le monde extérieur et la découverte de ces "espaces du dedans" chers à Henri MICHAUX.

J'y trouve pour ma part la puissance de l'esprit qui nous traverse au fil des générations, des espèces animales et des âges. Cet "opéron" organise la force de l'homme, gérant du monde mais porte aussi la précarité de la tendresse des hommes et de leurs rêves.