

Dysfonctionnements du système nerveux

La maladie de Parkinson, une maladie neurodégénérative

Les symptômes

Avec la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson est une des principales maladies dues à une **dégénérescence*** de neurones cérébraux.

La maladie de Parkinson touche environ 160 000 personnes en France (en 2019), principalement de plus de 65 ans, mais parfois plus jeunes. Le nombre de cas a doublé en 25 ans.

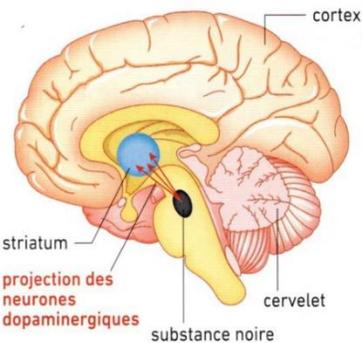
La maladie de Parkinson est une maladie neurologique du mouvement :

- tremblements au repos ;
- lenteur et difficulté pour l'exécution de mouvements pourtant simples ;
- difficulté d'élocution, de déglutition ;
- raideur (le corps tend à être courbé vers l'avant).

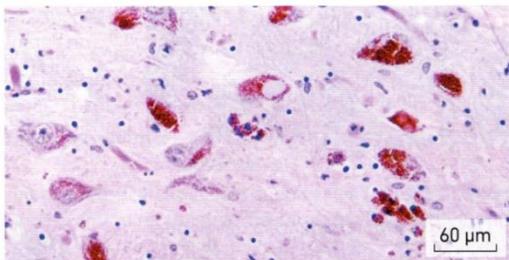
D'autres troubles non moteurs apparaissent : dépression, troubles du sommeil et cognitifs. La maladie de Parkinson peut évoluer vers un handicap sévère et une perte d'autonomie.

Les causes de la maladie

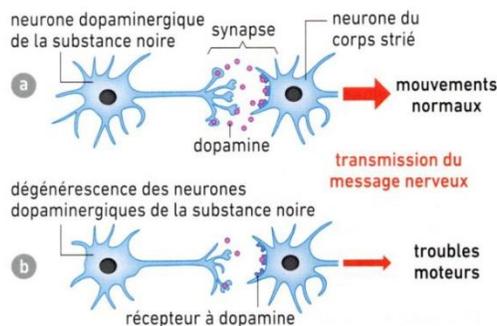
Le cerveau possède environ 800 000 neurones produisant un neurotransmetteur particulier, la dopamine*. Ceux-ci sont principalement situés dans une zone profonde du cerveau appelée substance noire et établissent des connexions avec les neurones du striatum (A). Dans le cas de la maladie de Parkinson, on constate une diminution importante du nombre de neurones dopaminergiques de la substance noire (B). Cependant, les premiers symptômes n'apparaissent qu'après la perte d'au moins 80 % de ces neurones. La cause de cette dégénérescence est encore très mal connue.



A Les centres nerveux impliqués dans la maladie de Parkinson.



B Neurones en dégradation dans la substance noire d'un malade atteint de la maladie de Parkinson.



C Transmission du message nerveux chez un sujet non atteint (a) et un patient atteint (b) par la maladie de Parkinson.

La sclérose en plaques : une maladie qui affecte la transmission du message nerveux

Les symptômes

La sclérose en plaques (SEP) touche plus de 110 000 personnes en France. L'âge moyen du début des symptômes est d'environ 30 ans. Les symptômes sont neurologiques mais extrêmement variés et peu spécifiques, touchant aussi bien la motricité que la sensibilité : sensation de faiblesse musculaire, fatigabilité, perturbation des réflexes, troubles de l'équilibre, de la vision, de l'audition, de la sensibilité générale, de la parole... La sclérose en plaques est de gravité variable, se manifestant souvent par des épisodes de poussées aiguës entrecoupés de longues périodes de stabilisation ou de récupération.

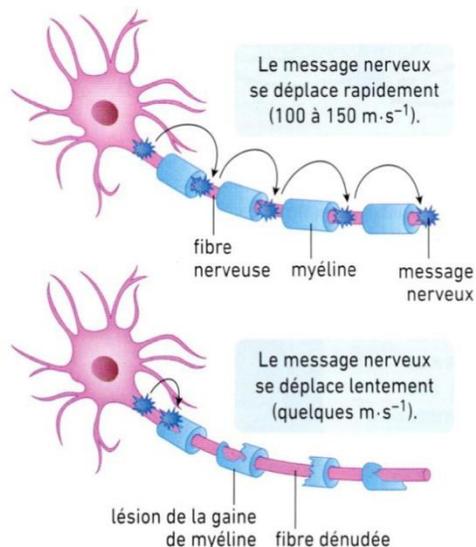
Dans 80 % des cas, les patients atteints d'une sclérose en plaques depuis plus de 10 ans présentent des problèmes de coordination des membres et éprouvent des difficultés à marcher.

Les causes de la maladie

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune : le système immunitaire détruit progressivement les cellules qui fabriquent la gaine de myéline entourant les fibres nerveuses, axones et dendrites. Or, l'intégrité de cette gaine est indispensable à une conduction rapide du message nerveux. Chez les malades, la conduction des messages est considérablement ralentie (elle peut passer de $100 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ à $10 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$) et leur synchronisation n'est plus assurée (B).

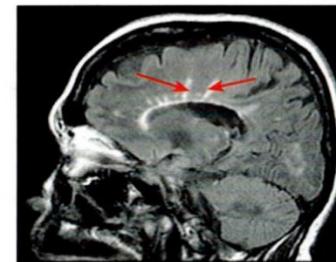


A La SEP, une maladie neurologique qui se traduit souvent par des troubles de la motricité.



B Des perturbations de la conduction des messages nerveux.

Il est difficile de diagnostiquer la maladie à ses débuts. L'IRM révèle cependant des plaques blanches, caractéristiques de la démyélinisation (flèches sur les IRM).



C IRM de cerveau et de moelle épinière d'une personne atteinte de SEP (coupes sagittales).

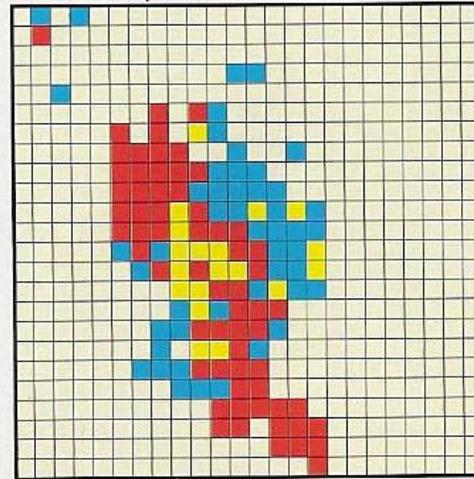
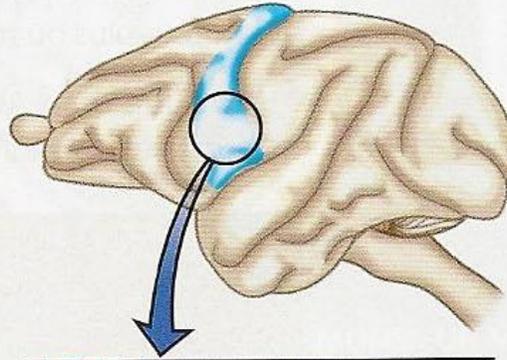
Plasticité cérébrale et apprentissage

Des chercheurs se sont demandés si l'**apprentissage** d'une nouvelle tâche pouvait modifier l'organisation du cortex moteur.

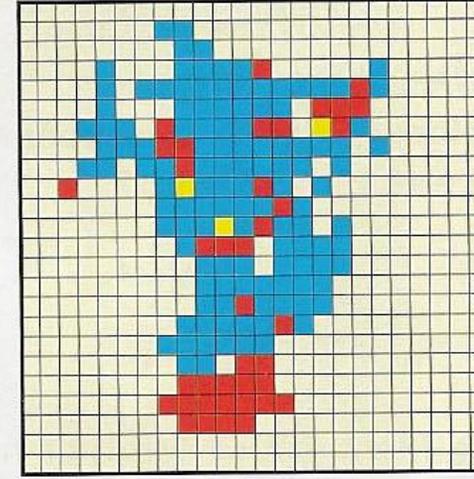
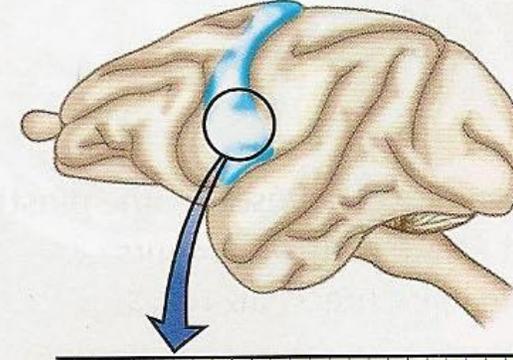
Ils ont entraîné un groupe de singes écureuils à saisir des croquettes de nourriture sur un petit plateau à l'extérieur de la cage à barreaux, alors qu'un autre groupe devait saisir les croquettes sur un plateau bien plus grand. Avec les grands plateaux, les singes peuvent saisir les croquettes avec l'ensemble de la main. Sur les petits plateaux, les singes ne peuvent saisir les croquettes qu'avec un ou deux doigts.

Après 12 000 récupérations de croquettes pour chacun des groupes, les chercheurs ont établi les cartes motrices correspondant à la main. Pour les singes qui saisissaient les croquettes sur le grand plateau, les chercheurs n'ont pas observé de modification dans l'organisation de cette carte motrice.

Singes entraînés avec un petit plateau



Singes entraînés avec un grand plateau



Représentation des aires motrices des deux groupes de singes.



■ Doigts

■ Poignet et avant-bras

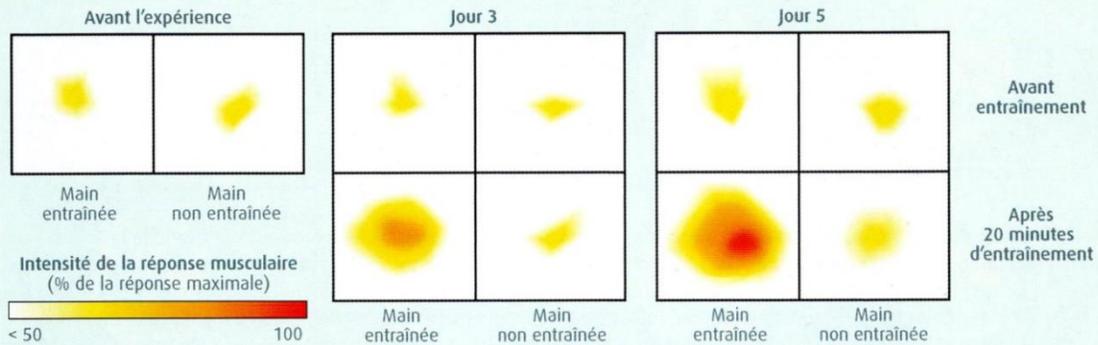
■ Doigts, poignet et avant-bras

Analyser les effets de l'entraînement sur le cortex moteur



3 Les mains d'un pianiste. Les pianistes professionnels sont capables de jouer plusieurs dizaines de notes par minute et deux mélodies indépendantes (avec la main gauche et la main droite). Cette virtuosité est acquise au prix d'un travail continu (plusieurs heures par jour), le plus souvent depuis l'enfance. En cartouche, un extrait de la partition de l'une des pièces les plus virtuoses du répertoire du piano: le 3^e concerto de Sergei Rachmaninov.

Expérience 1



Une seule main est entraînée à un exercice de piano pendant 20 minutes. Les cartes motrices sont déterminées avant et après la séance d'entraînement, pour les deux mains. L'expérience est renouvelée pendant 5 jours consécutifs.

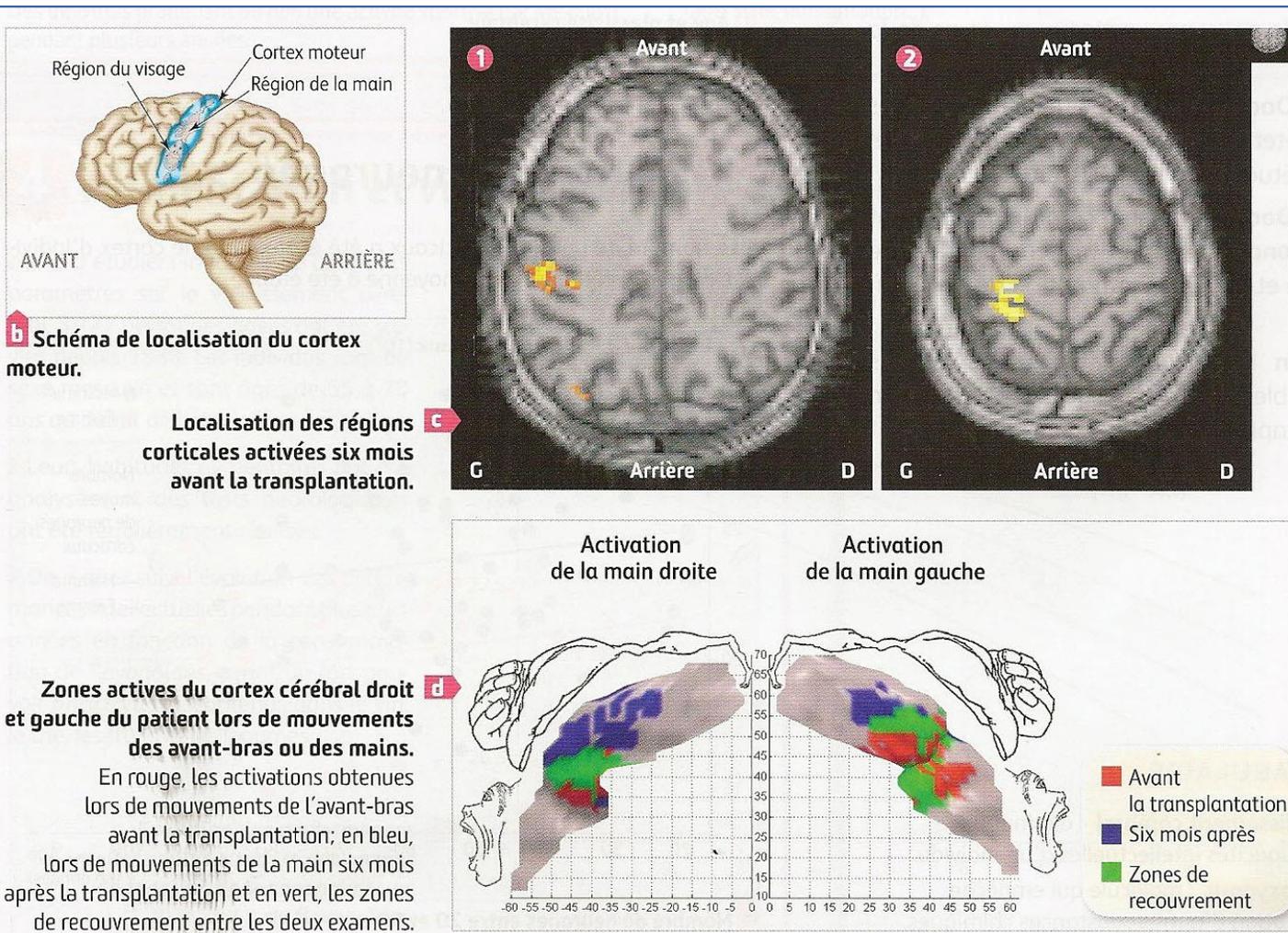
Expérience 2



Pendant 5 semaines consécutives, une seule main est entraînée quotidiennement à un exercice de piano du lundi au vendredi. Les cartes motrices de cette main sont déterminées le lundi avant chaque entraînement.

Des modifications des cartes motrices des muscles de la main lors de l'apprentissage du piano. Les cartes motrices sont obtenues par simulation transcranienne (SMT, voir doc. 2 p. 346) chez des individus non professionnels pour différents muscles fléchisseurs des doigts.

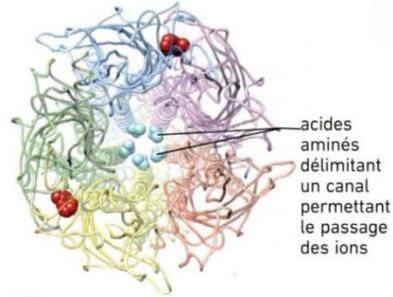
Plasticité cérébrale



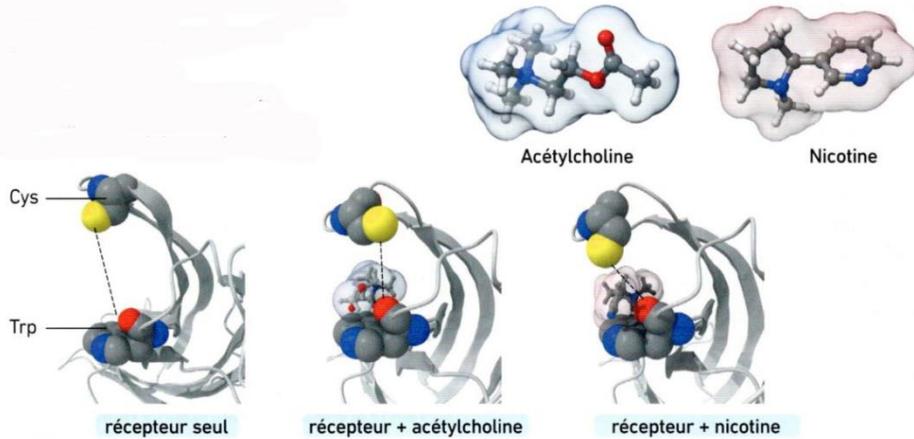
Effet de la nicotine sur le cerveau

• Une action sur les récepteurs de l'acétylcholine

La nicotine, substance contenue dans le tabac, agit au niveau de certains récepteurs du neurotransmetteur acétylcholine. Ces récepteurs portent d'ailleurs le nom de récepteurs nicotiniques. Ces récepteurs sont des protéines-canaux* (voir p. 360, 363 et 381). Lorsqu'ils sont activés, ils laissent pénétrer des ions Na^+ à travers la membrane, entraînant une légère dépolarisation. L'ouverture des canaux est provoquée par le rapprochement de deux acides aminés, Cys et Trp, des chaînes peptiques du récepteur.



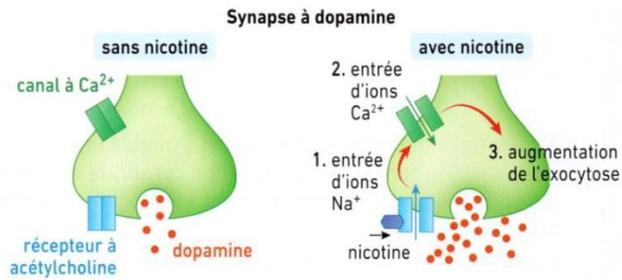
A Nicotine (en rouge) fixée sur le récepteur de l'acétylcholine.



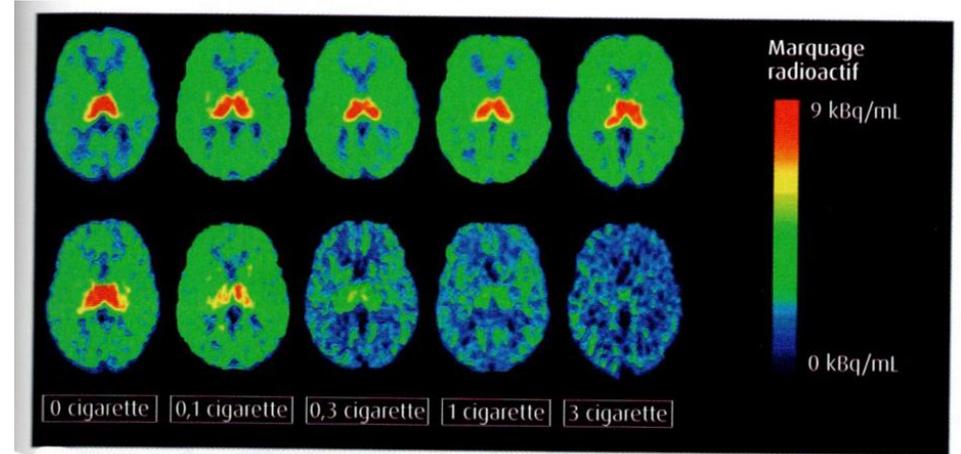
B Distance entre les acides aminés responsables de l'activation du récepteur.

• L'effet en cascade de la nicotine

Les récepteurs nicotiniques sont présents non seulement sur la membrane postsynaptique des synapses à acétylcholine mais également sur la membrane présynaptique de neurones libérant d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine, le GABA, le glutamate. La nicotine entraîne donc une perturbation de l'activité de nombreuses synapses dans le cerveau à l'origine des divers effets ressentis.



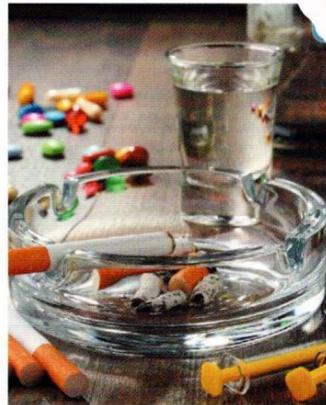
C Une modification du fonctionnement synaptique.



Observations par IRMf de l'encéphale de plusieurs sujets. On observe la présence d'une substance radioactive se fixant au récepteur de l'acétylcholine avant et 3 heures après avoir fumé une ou des cigarettes.

Q: expliquez les mécanismes entraînant la perturbation du fonctionnement du cerveau lors de la consommation de nicotine

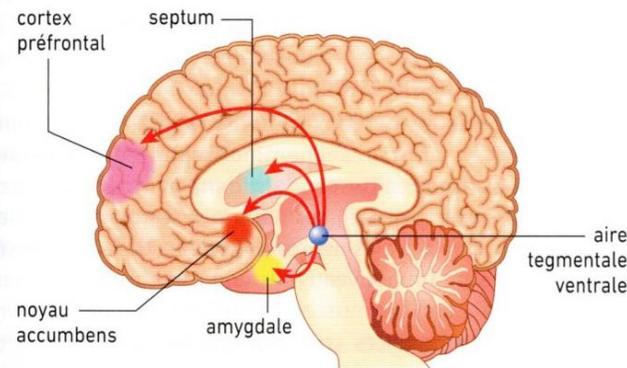
- Une **addiction*** est une pathologie cérébrale définie par la nécessité de reproduire un comportement (consommation de substance ou activité), malgré la connaissance de ses conséquences néfastes.



	Tabac	Alcool	Cannabis	Héroïne	Cocaïne	Amphétamines
Expérimentateurs¹	36 millions	47 millions	18 millions	0,5 million	2,1 millions	1,9 million
Usagers réguliers	15 millions	9 millions	1,5 million			
Pouvoir addictif²	32 %	15 %	9 %	23 %	17 %	11 %
Personnes traitées pour addiction	3,4 millions	142 000	59 000	45 000		

A Principales substances exogènes addictives consommées en France (résultats de 2018).

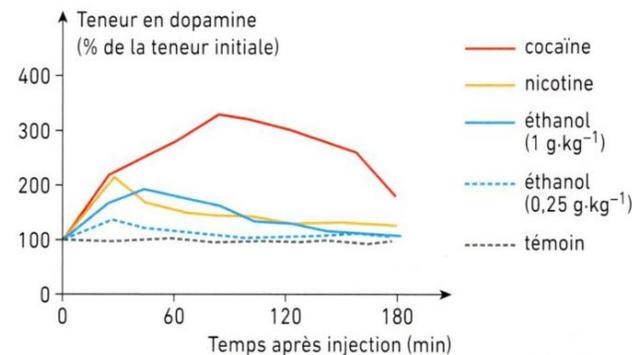
1. **Expérimentateurs** : personnes ayant au moins consommé une fois du produit.
2. **Pouvoir addictif** : part des usagers développant une addiction à la substance qu'ils consomment.



- L'addiction résulte d'une perturbation du système cérébral de récompense*. Ce système est à l'origine de la sensation de plaisir liée à certains comportements. Il fait intervenir différents centres nerveux du cerveau et un neurotransmetteur clé, la dopamine. Il renforce la sensation de désir ne pouvant être satisfaite que par le renouvellement du comportement afin de retrouver la sensation agréable (la « récompense »). Dans les conditions naturelles, l'effet du système de récompense est régulé par un système inhibiteur. Lors de la consommation de substances addictives, cette régulation devient insuffisante, entraînant l'accroissement de la consommation.

B Le système cérébral de récompense.

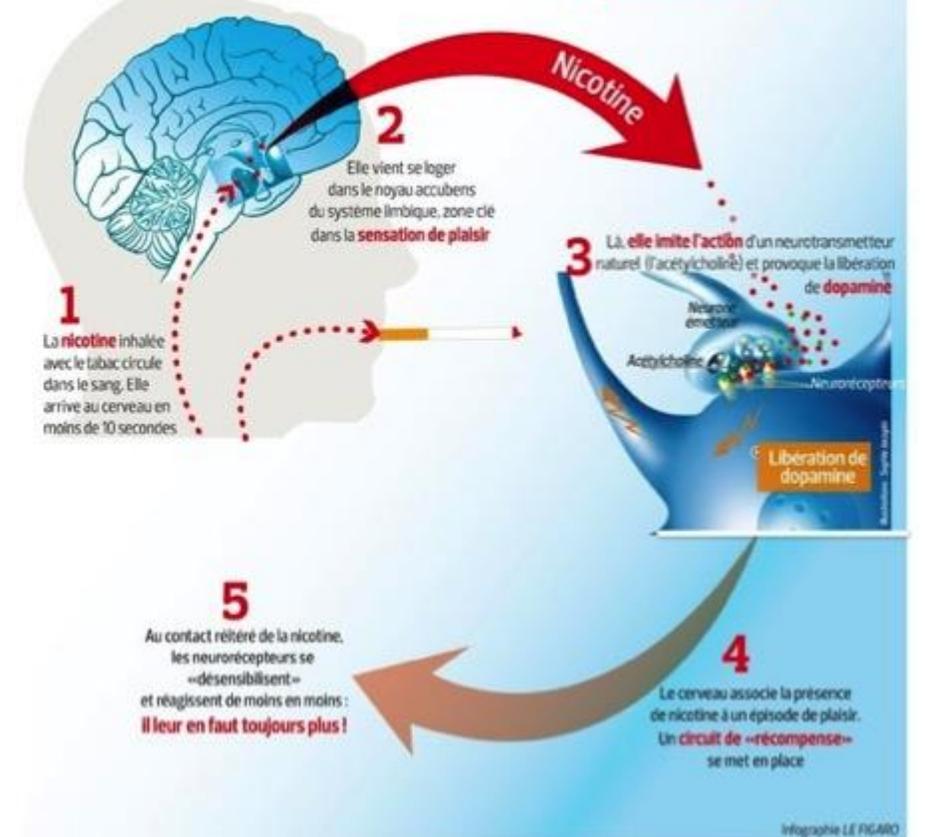
- Des chercheurs ont mesuré *in vivo* (chez le rat) la libération de dopamine dans un centre nerveux du système de récompense, le noyau accumbens, après administration de diverses substances addictives.



C Variation de la teneur en dopamine du noyau accumbens en fonction du temps.

De la consommation à l'addiction

Comment s'installe la **dépendance** au tabac ?



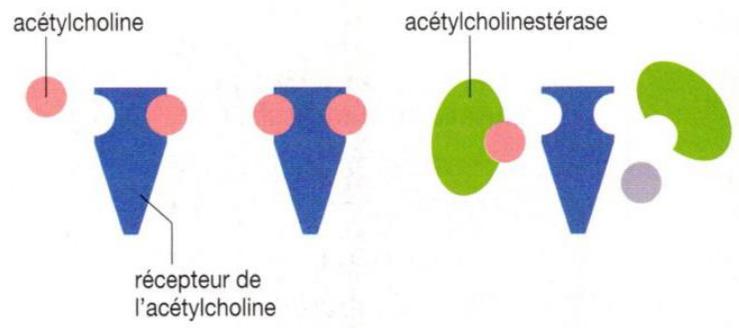
Q: Expliquez comment la consommation de nicotine entraîne une addiction

La synapse, cible de nombreuses substances neurotoxiques

• Une perturbation du fonctionnement synaptique

Le fonctionnement normal de la synapse neuromusculaire suppose que le **neurotransmetteur**, l'acétylcholine, puisse se fixer librement sur son **récepteur** et soit par la suite éliminé, interrompant ainsi la transmission du message nerveux. Cette élimination est assurée par une enzyme, l'acétylcholinestérase (en vert sur le schéma ci-contre).

Plusieurs substances, naturelles ou de synthèse, peuvent perturber ce fonctionnement.



• Des venins neurotoxiques



Les venins de serpents (cobra, etc.) contiennent de puissantes substances neurotoxiques : ces molécules ont une **très forte affinité** pour le récepteur de l'acétylcholine. En se fixant très rapidement et durablement sur les récepteurs, ces substances bloquent la transmission synaptique, provoquant ainsi une paralysie mortelle. Le venin du Taïpan du désert (photographie ci-dessus) est le plus dangereux : une dose de venin suffirait à tuer cent personnes.

• Les gaz de combat



Entre les deux guerres mondiales du XX^e siècle, plusieurs molécules ont été mises au point afin de constituer des stocks d'armes chimiques. Le tabun ou le sarin, par exemple, sont des **inhibiteurs de l'acétylcholinestérase**. L'acétylcholine n'étant pas éliminée, l'utilisation de telles substances aboutit à une contraction permanente des muscles qui est mortelle. Utilisées à de nombreuses reprises au cours des conflits du XX^e siècle, les armes chimiques sont aujourd'hui proscrites par l'ONU.

• La nicotine



La nicotine, présente dans les feuilles du tabac, est une molécule qui peut se fixer sur les récepteurs de l'acétylcholine. Elle stimule les récepteurs, ce qui renforce l'action de l'acétylcholine (on dit que c'est un **agoniste**). Son effet est de courte durée mais son absence provoque une sensation de manque.

• Le curare



Le curare est un mélange de plusieurs substances produites par diverses plantes tropicales. Sa fixation sur les récepteurs de l'acétylcholine entraîne un relâchement et une paralysie progressive des muscles squelettiques. Le curare est un **antagoniste** de l'acétylcholine.

• Les insecticides



Le parathion et la malathion sont des molécules très proches de celles des gaz de combat, mais la présence d'une double liaison chimique au sein de ces molécules les empêche *a priori* d'exercer leur **action inhibitrice** sur l'acétylcholinestérase. Cependant, contrairement aux mammifères, les insectes convertissent les doubles liaisons de ces molécules et sont alors tués par ces pesticides.

Bilan: fragilité et plasticité du cerveau

Dysfonctionnement du cerveau:

Le cerveau est particulièrement sensible aux accidents vasculaires cérébraux (AVC). Un AVC est une obstruction ou une rupture d'un vaisseau sanguin irriguant le cerveau. Les neurones meurent alors rapidement faute de nutriments .

Les maladies neurodégénératives provoquent une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses et donc de la qualité de vie et de l'autonomie du patient.

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune : les cellules produisant la gaine de myéline sont détruits par le système immunitaire.

Dans le cas de la maladie de Parkinson, les neurones dopaminergiques de la substance noire dégènèrent d'où de nombreux troubles moteurs

La plasticité cérébrale:

Suite à un AVC, un certain nombre de cellules nerveuses sont détruites, Mais la rééducation par des exercices permet une récupération partielle voire totale du déficit moteur. Cette récupération correspond à la réaffectation de neurones situés en dehors de la zone nécrosée afin de suppléer à la destruction des neurones.

De la même façon, l'apprentissage de nouvelles fonctions motrices (apprendre à jouer du piano) entraîne des modifications au niveau du cortex moteur: la surface des zones contrôlant les mouvements mis en jeu augmente au cours du temps.

Cette capacité du cerveau à réorganiser ses connexions neuronales en fonction des expériences vécues constitue la plasticité cérébrale.

L'action des substances exogènes sur le cerveau:

Le fonctionnement des neurones peut être perturbé par des substances exogènes (alcool, nicotine, cannabis, héroïne...)

- la nicotine se fixe sur les récepteurs à acétylcholine et déclenche son activation, c'est un agoniste de de l'acétylcholine
- d'autres substances se fixent sur les récepteurs et bloquent leur fonctionnement: ce sont des antagonistes (ex: le curare est un antagoniste de l'acétylcholine)

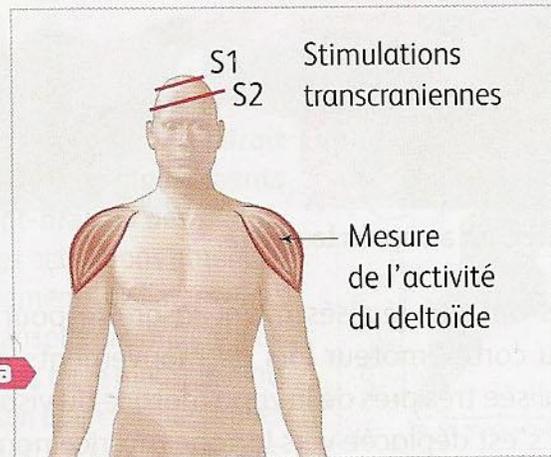
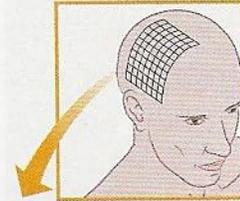
La consommation de substances exogènes psychoactives peu provoquer une addiction, c'est-à-dire un désir puissant de renouveler les sensations malgré la connaissance des effets néfastes.

L'addiction repose sur une perturbation du système de récompense en augmentant la libération de dopamine qui renforce la sensation de désir.

Plasticité et entraînement physique

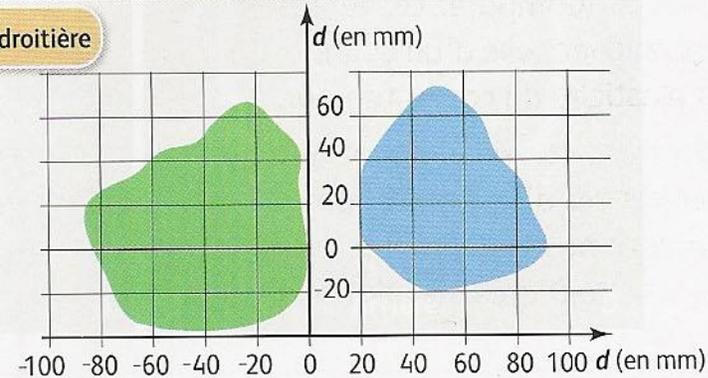
► Pour savoir si la pratique intensive d'un sport modifie la représentation motrice des muscles impliqués, on a étudié l'organisation du cortex moteur d'athlètes pratiquant à haut niveau le volley ou la course à pied. Le volley sollicite particulièrement les muscles deltoïdes contrairement à la course. Le bras droit est davantage utilisé que le bras gauche si le volleyeur est droitier.

► On applique des stimulations magnétiques à la surface du crâne au niveau du cortex moteur à différents endroits et l'on observe les muscles qui se contractent en réponse à ces stimulations. On peut ainsi établir la carte des aires motrices impliquées dans le contrôle de différents muscles. On détermine la surface des représentations corticales pour les muscles deltoïdes droit et gauche de deux athlètes de haut niveau.

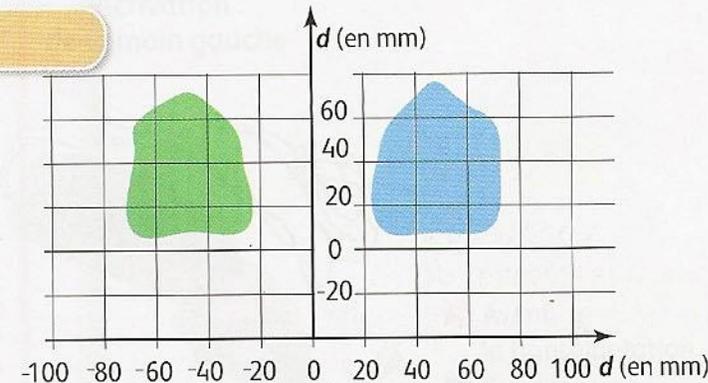


a Localisation des muscles impliqués.

Volleyeuse droitère



Coureuse



b Carte corticale gauche (en vert) et droite (en bleu) pour les muscles deltoïdes d'une volleyeuse droitère et d'une coureuse.

Exercice: sujet BAC

Neurone et fibre musculaire : la communication nerveuse

Les recherches sur le cerveau et les techniques d'imagerie ont dévoilé les capacités du cerveau à se réorganiser chez les individus adultes.

À partir de l'exploitation des documents proposés, indiquer les caractéristiques de la plasticité cérébrale du cortex moteur et les conditions de son développement.

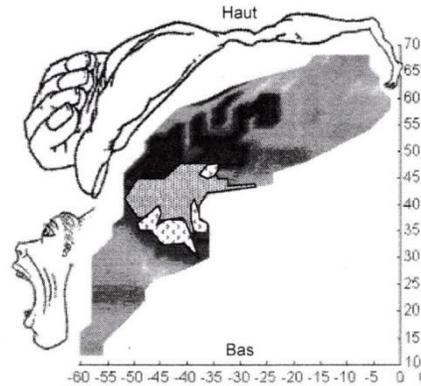
DOCUMENT 1 : Étude de l'activité du cortex moteur après une greffe des deux mains.

Un homme a subi en 1996 la section accidentelle de ses deux mains. En 2000, soit 4 ans après l'amputation, une greffe bilatérale des mains a été pratiquée à Lyon.

Les mouvements de la main sont effectués grâce aux muscles de l'avant-bras. Avant l'opération, cet homme amputé des mains pouvait contracter les muscles de ses avant-bras.

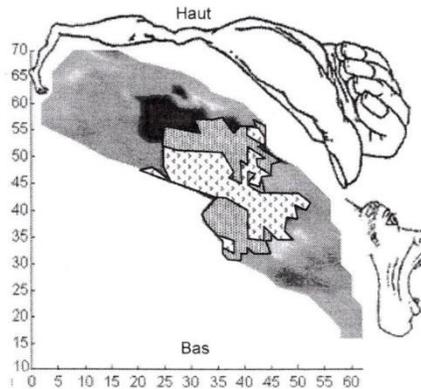
DOCUMENT 1a : Évolution de la carte d'activation obtenue dans le cortex moteur de l'hémisphère gauche (qui contrôle la main droite) lorsque le patient exécute des mouvements de la main droite avant et après l'opération.

-  Zone activée uniquement avant la greffe
-  Zone activée 6 mois après la greffe
-  Zone activée avant et 6 mois après la greffe



DOCUMENT 1b : Évolution de la carte d'activation obtenue dans le cortex moteur de l'hémisphère droit (qui contrôle la main gauche) lorsque le patient exécute des mouvements de la main gauche avant et après l'opération.

-  Zone activée uniquement avant la greffe
-  Zone activée 6 mois après la greffe
-  Zone activée avant et 6 mois après la greffe

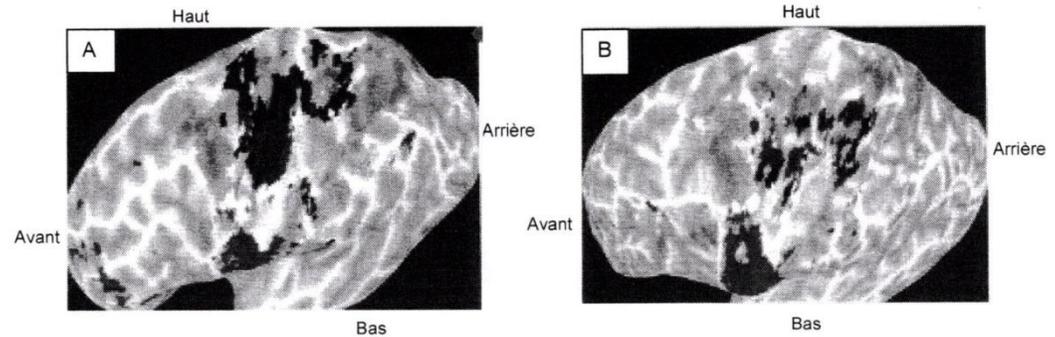


D'après www.cnrs.fr/cw/fr/pres/compress/ReorgCerebrale.htm

DOCUMENT 2 : Comparaison de la carte motrice de 2 individus sains.

La cartographie du cortex moteur de l'hémisphère gauche de deux individus A et B différents a été obtenue en leur demandant d'effectuer les mêmes mouvements sollicitant des régions musculaires précises : mouvement de l'œil, des doigts, du poignet ou de l'avant-bras.

Les cartes motrices des deux individus sains A et B sont présentées ci-dessous.



 Zones activées lors des divers mouvements

D'après : <http://www.sportifmytho.com/article-a-chaque-sport-son-cerveau-118507248.html>

DOCUMENT 3 : Modifications cérébrales observées après une lésion due à un A.V.C. (accident cérébral vasculaire).

	Phase précoce (2 à 3 mois après l'AVC)	Phase tardive (jusqu'à 12 à 18 mois après l'AVC)
Mécanismes de plasticité cérébrale	<ul style="list-style-type: none"> - activation de certaines synapses préexistantes mais inactives - activation de certaines synapses préexistantes qui étaient inhibées* par d'autres neurones 	<ul style="list-style-type: none"> - apparition de nouvelles synapses - création de nouveaux circuits de neurones

* inhibé : dont le fonctionnement est bloqué

D'après « La contre-attaque du cerveau », F. Chollet - La Recherche « Spécial cerveau » Juillet-Aout 2013

DOCUMENT 4 : Évolution de la zone corticale motrice dédiée aux doigts en fonction de l'entraînement au piano.

On étudie les effets d'un entraînement moteur au travers des mouvements des doigts. Chaque jour, pendant 5 jours, 3 groupes de 6 personnes non musiciennes viennent pratiquer le piano (ou ne rien faire) pendant 2 heures.

- Groupe 1 : les personnes pratiquent une séquence de huit notes à faire avec la main droite (notamment avec le doigt le plus long) au piano avec un métronome.
- Groupe 2 : les personnes jouent ce qu'elles veulent au piano mais n'ont pas le droit de jouer des séquences fixes.
- Groupe 3 : les personnes ne font rien.

Tous les jours, on procède à une stimulation magnétique transcrânienne (TMS) qui permet de définir la cartographie des zones motrices corticales pour les muscles fléchisseurs et extenseurs du plus long doigt de la main droite. L'activité de la zone corticale mesurée pour les 3 groupes pendant les 5 jours est présentée dans le tableau suivant.

Groupes		Activité des zones du cortex moteur des muscles fléchisseurs et extenseurs du plus long doigt (majeur) de la main droite.				
		Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
Groupe 1 :	Muscles fléchisseurs					
	Muscles extenseurs					
Groupe 2	Muscles fléchisseurs					
	Muscles extenseurs					
Groupe 3	Muscles fléchisseurs					
	Muscles extenseurs					



2 cm