



THEME 3A - Neurone et fibre musculaire

TP3 - Le message nerveux et sa transmission

Mme DUPOND a finalement été soignée. Son traitement comprenait notamment du Tétrazépam, un myorelaxant assez puissant dérivé du curare. Après 2 semaines de traitement, elle revient voir son médecin et se plaint de difficultés à effectuer des mouvements simples (marcher, bouger le bras ...) mais également de sensations désagréables au niveau de la vision. Le médecin suspecte une action trop importante du Tétrazépam sur les cellules nerveuses de Mme DUPOND.

Problème : On cherche à comprendre l'effet des dérivés du curare (Tétrazépam) sur le système nerveux et son impact sur la transmission du message nerveux.

Matériel :

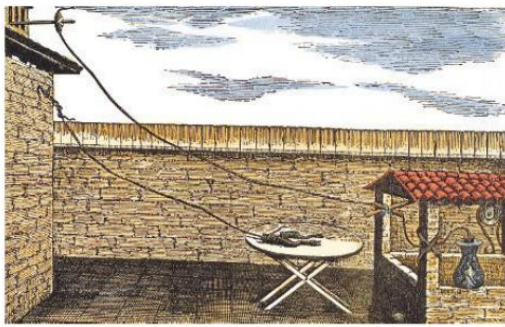
- Manuel p 358-359, 306-361 et 362-363
- PC équipé du logiciel NERF (P. PEREZ) et Sommutation spatiale et Sommutation temporelle
- Documents à demander au professeur



Activités et déroulement des activités	Capacités
<u>Etape 1 : Mettre en place une démarche scientifique</u> ➤ A partir de vos connaissances sur le système nerveux et les cellules qui le composent, proposez des hypothèses permettant d'envisager l'action du curare sur le système nerveux. Proposez des stratégies expérimentales permettant de tester ces hypothèses. <u>Etape 2 : Identifier la nature du message nerveux</u> ➤ En vous basant sur l'utilisation adéquate du logiciel NERF, identifiez la nature du message nerveux circulant dans les neurones (cellules nerveuses). ➤ Réalisez un schéma bilan récapitulant vos observations <u>Etape 3 : Déterminer l'effet des dérivés du curare</u> ➤ Identifiez l'action des dérivés du curare sur les cellules nerveuses ➤ Complétez votre schéma bilan récapitulant vos observations En fin de séance, rangez et nettoyez le matériel utilisé.	- Réaliser une manipulation (ExAO) - Observer le réel (Microscopie Optique) - Suivre une démarche scientifique (Questionner, Raisonner) - Récolter des informations - Représenter des résultats (Concevoir un schéma) - Communiquer (Rédaction d'un rapport médical) - Avoir une bonne maîtrise de son corps - Appliquer les règles de sécurité Comprendre sa responsabilité en termes de santé Gérer et organiser le poste de travail

Document : Mise en évidence du message nerveux

• Dès le XVIII^e siècle, Luigi Galvani montre que la décharge d'électricité provoquée par des éclairs, un soir d'orage, provoque de violentes contractions des muscles d'une grenouille.

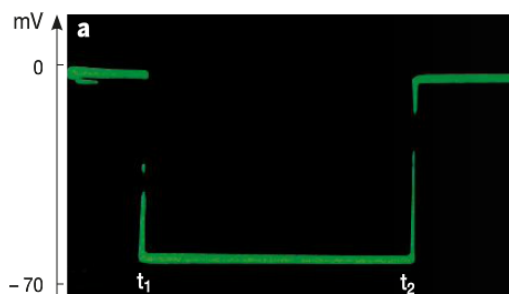
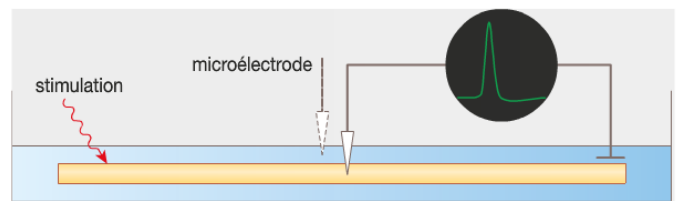


• Aujourd'hui, l'étude du message nerveux s'effectue grâce à des **microélectrodes** que l'on peut implanter dans une fibre nerveuse ou poser à sa surface afin d'y recueillir des potentiels de quelques dizaines de millivolts.



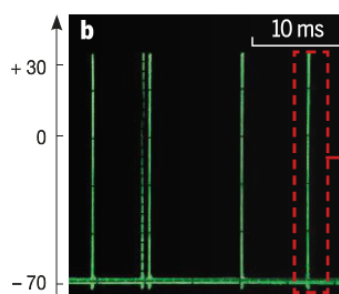
Document : Nature du message nerveux

Dans cette étude, une microélectrode reliée à un dispositif d'enregistrement est placée au contact d'une fibre nerveuse ou implantée à l'intérieur de cette dernière. La fibre nerveuse baigne dans un liquide physiologique dans lequel on place la deuxième électrode dite de référence. Il est possible de stimuler la fibre.



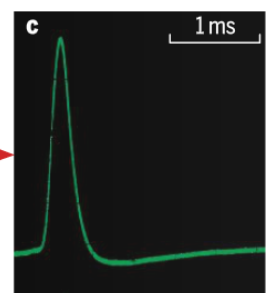
a) Fibre au repos

- Avant t_1 , la microélectrode est à la surface de la fibre.
 - De t_1 à t_2 , la microélectrode est enfoncée dans la fibre.
 - Au temps t_2 , la microélectrode est ressortie de la fibre.
- De t_1 à t_2 , la différence de potentiel constatée entre surface et intérieur de la fibre est le **potentiel de repos**.



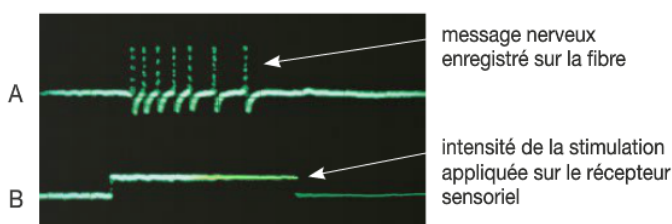
b) Fibre en activité

Pendant que la microélectrode est implantée, on effectue à distance une stimulation de la fibre. Les brèves variations du potentiel constatées sont appelées **potentiels d'action**. L'enregistrement **c** a été obtenu en modifiant la base de temps de façon à observer plus en détail ce signal élémentaire : on constate une phase de dépolarisation, très rapide, suivie d'une repolarisation de la fibre qui retrouve la valeur de repos.

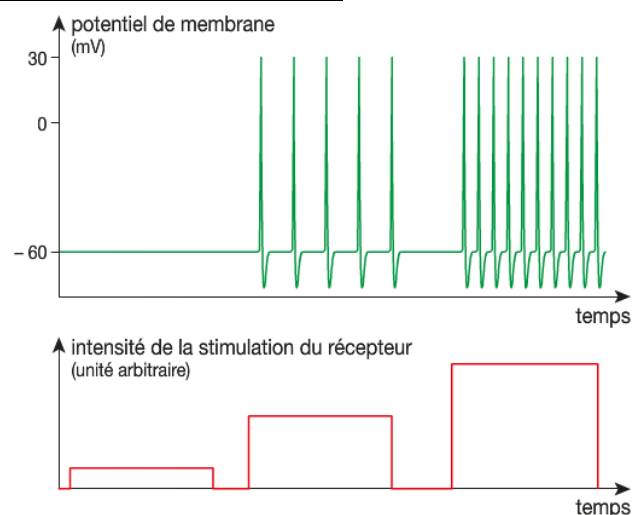


Document : Le codage de l'information en fréquence de potentiel d'actions (PA)

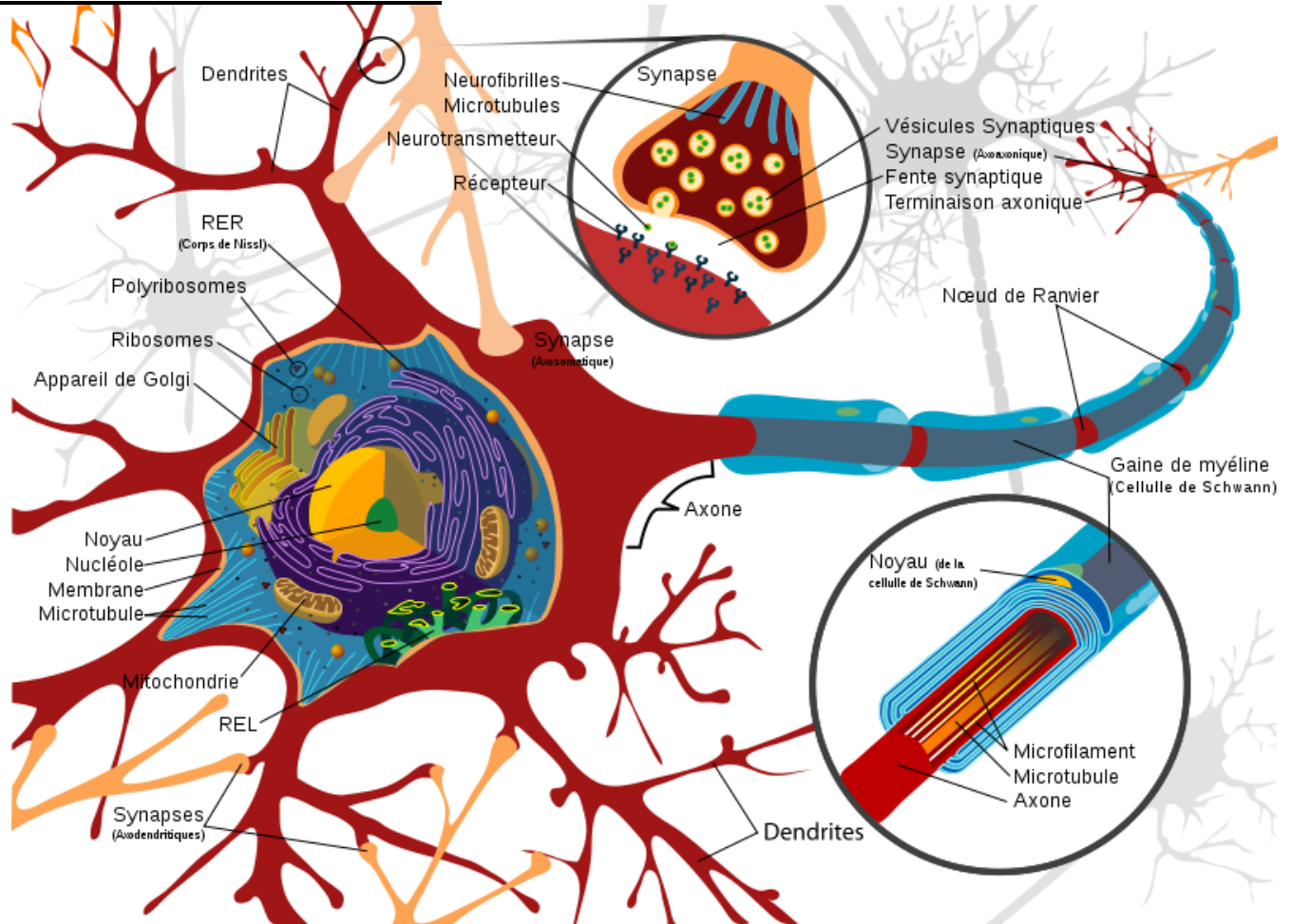
Un potentiel d'action est rarement isolé : à la suite de la stimulation efficace d'un récepteur, on constate que c'est une salve de potentiels d'action qui naît et se propage. Ainsi, un message nerveux est constitué par une succession rapprochée de plusieurs potentiels d'action.



Le schéma ci-contre montre les réponses obtenues pour trois stimulations d'intensité croissante d'un récepteur sensoriel.

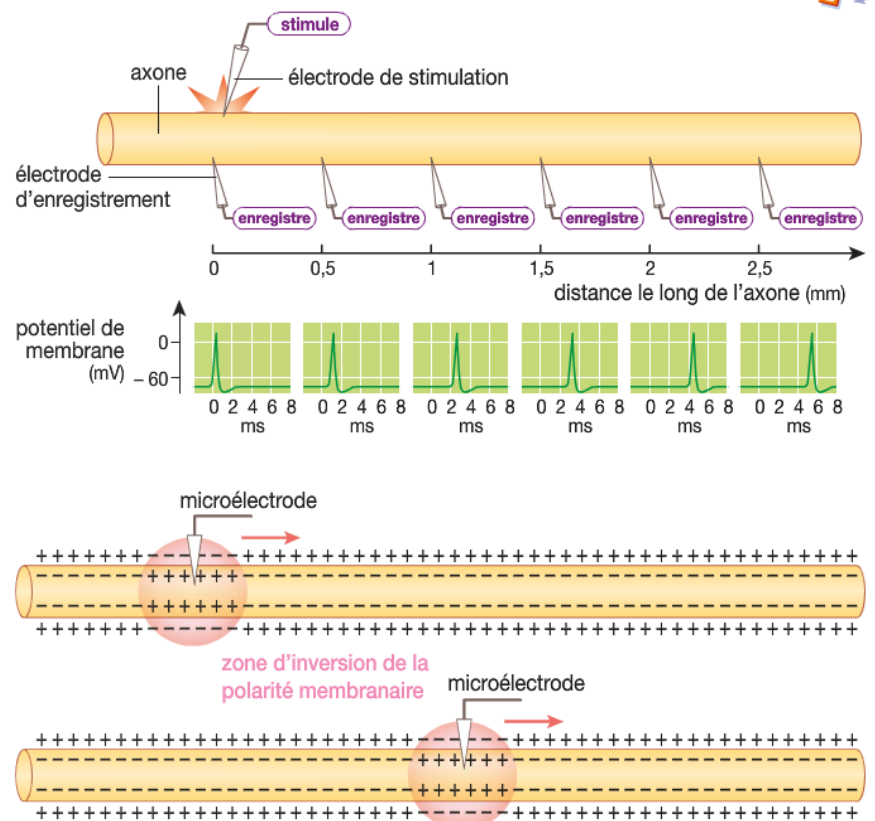


Document : la structure d'un neurone

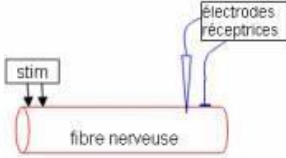
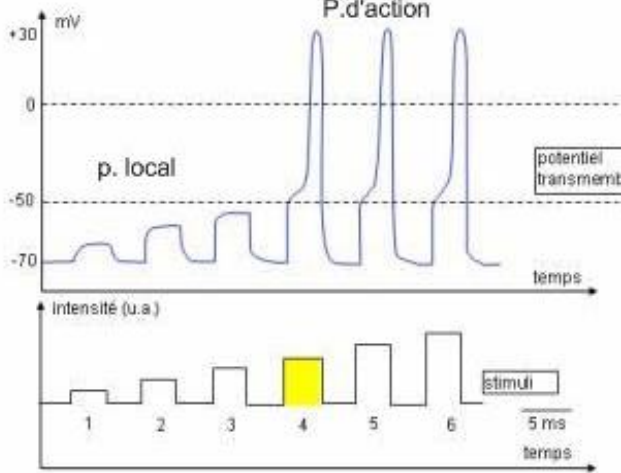
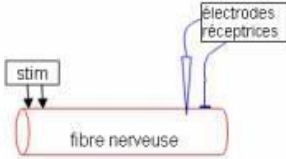
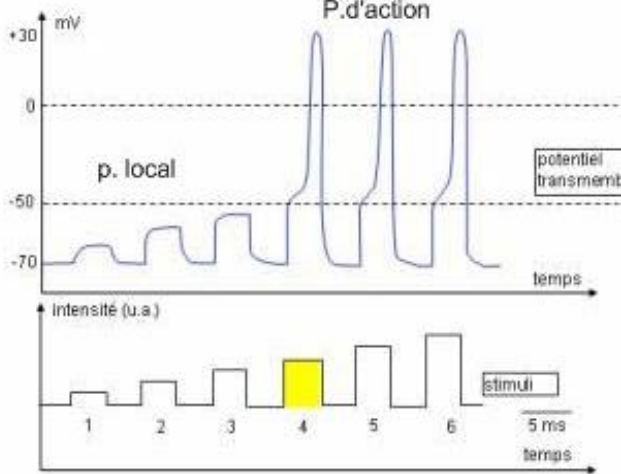
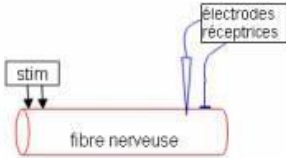
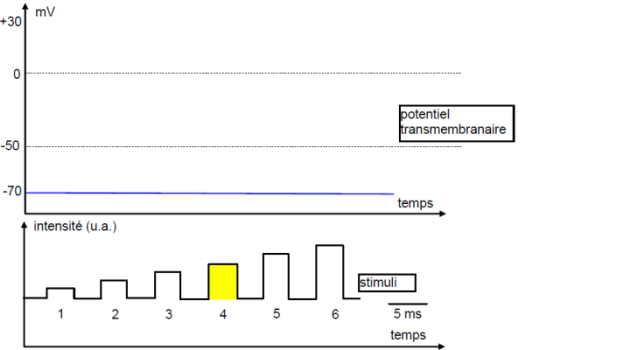


Document : Le potentiel d'action (PA) et sa transmission sur l'axone

- En 1938, deux chercheurs, Hodgkin et Rushton, réalisent l'expérience suivante : ils portent une stimulation sur une fibre nerveuse « géante » de calmar et enregistrent l'état électrique de la membrane à différentes distances du point de stimulation.
- Au repos, il existe une différence de potentiel permanente de part et d'autre de la membrane du neurone, l'intérieur étant électronégatif par rapport à l'extérieur.
- Le potentiel d'action apparaît comme une zone de dépolarisation temporaire de la membrane du neurone, qui se propage de proche en proche. À noter que la valeur du potentiel d'action ne varie pas : il n'y a pas d'atténuation du signal au cours de sa propagation.



Document : L'action du curare sur l'axone et l'apparition des PA

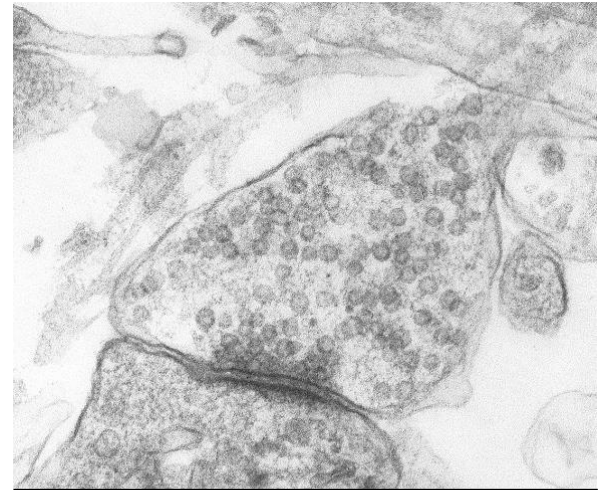
Expérience	Schéma	Résultats
On réalise une stimulation électrique sur un axone et on détecte la réponse de l'axone. Les stimulations sont d'intensité croissante (de 1 à 6).		
On reproduit l'expérience précédente mais on ajoute curare dans le milieu. On sait que le curare induit une paralysie au niveau de l'organisme. Il semble donc perturber la commande du mouvement. On cherche à savoir son impact sur le message nerveux.	 + CURARE	
On reproduit l'expérience précédente mais on ajoute cyanure dans le milieu. On sait que le cyanure est un inhibiteur de la production d'énergie dans la cellule. Il bloque également les canaux membranaires permettant les échanges ioniques entre le milieu extérieur et le cytoplasme de la cellule..	 + CYANURE	

Document : Observation d'une jonction entre deux neurones : la synapse

Le terme de **synapse**, proposé par Sherrington (1897), désignait au départ les zones de contact entre neurones, zones de contact spécialisées dans la transmission de l'information. Mais les synapses ne sont pas uniquement interneuronales. Elles lient également les cellules réceptrices aux neurones et les neurones aux cellules effectrices (jonction neuromusculaire). C'est à ce niveau que s'effectue la transmission synaptique.

Les synapses sont caractérisées par la présence d'un espace entre la membrane présynaptique et la membrane post-synaptique : la fente synaptique. Une molécule chimique transmet les informations de la cellule présynaptique à la cellule post-synaptique. La synapse comprend 3 parties :

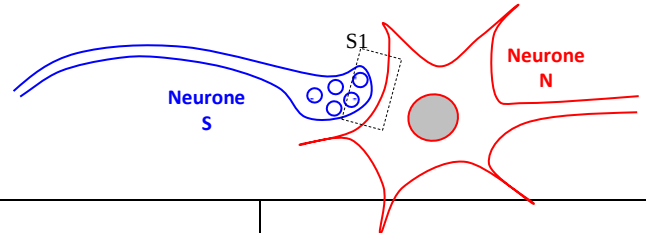
- une **zone présynaptique** qui est la continuité de l'axone du neurone 1. Elle possède des vésicules synaptiques qui stockent des neurotransmetteurs.
- la **fente synaptique** : c'est l'espace entre deux neurones ou entre le neurone et l'organe effecteur. C'est le lieu où sont libérés les neurotransmetteurs.
- la **zone post-synaptique** : elle appartient au neurone 2 ou à l'organe effecteur. Elle possède des récepteurs aux neurotransmetteurs et permet de retransmettre le message.



Une synapse observée au microscope électronique à transmission (MET) x 100000

Document : Le fonctionnement de la synapse

On veut comprendre le mode de transmission du message nerveux entre le neurone S (présynaptique) et le neurone N (postsynaptique). Différentes expériences sont réalisées et les résultats sont enregistrés puis des coupes histologiques sont réalisées au niveau de la synapse.



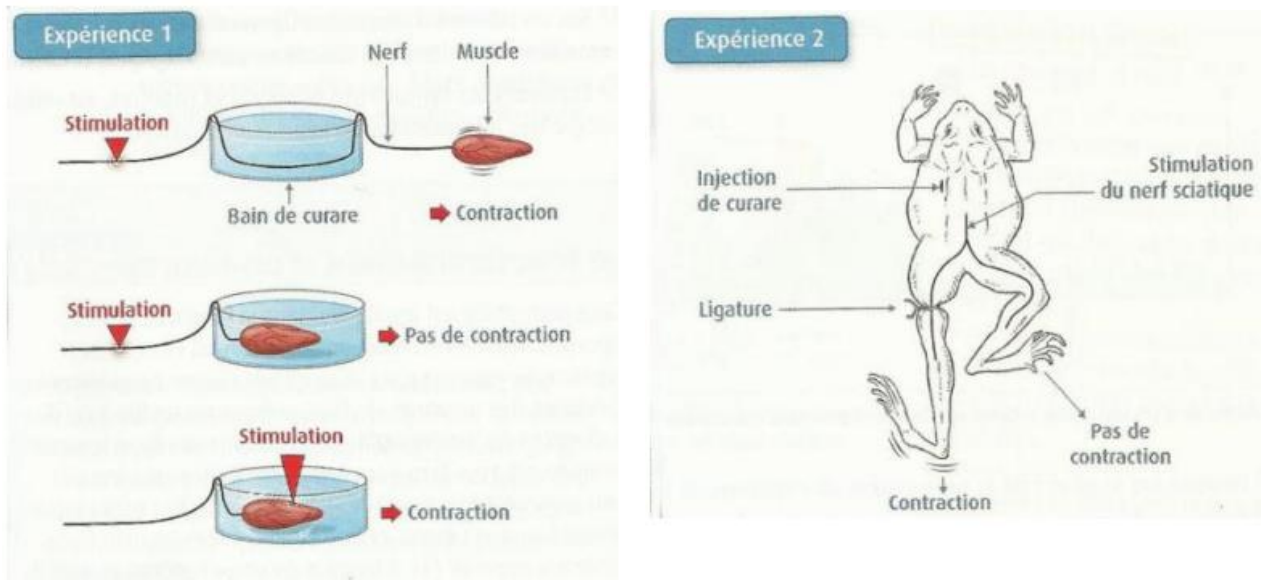
cas expérimental	message nerveux sensitif (neurone S) présynaptique	état de la jonction synaptique S1 - schémas d'après photographie - trait plein : structure présynaptique- pointillé : structure postsynaptique	message nerveux postsynaptique (neurone N)
1 (pas de stimulus)			
2 (Choc électrique sur S)			
3 (Choc électrique sur S)			
4 (Injection d'acétylcholine entre S et N)			
5 (Injection de curare entre S et N)			

Document : Mise en évidence de l'action du curare sur le muscle de grenouille

Le **curare** est un poison utilisé par les Indiens d'Amérique pour chasser. En 1844, le physiologiste français Claude Bernard (1813-1878) commence ses études sur les effets du curare. Il les poursuit pendant le reste de sa vie. Elles lui permettent de comprendre et d'énoncer certains principes de base du fonctionnement neuromusculaire.

Chez la grenouille, l'ensemble nerf-muscle est isolé et soumis à des stimulations électriques en présence de curare. Le site de stimulation varie ainsi que la partie de l'ensemble nerf-muscle placée dans un bain de curare. En outre, chez la grenouille, une patte a été isolée de la circulation sanguine générale par ligature, de telle sorte que le curare injecté dans le dos ne parvienne pas au membre ligaturé.

Remarque : La vitesse du message nerveux est de l'ordre de 80 m/s.



Activité : Observation du mode d'action du curare sur les récepteurs à l'acétylcholine

On se propose de comprendre les modalités d'action moléculaire du curare sur les récepteurs à l'acétylcholine. Pour cela, on utilise des modèles moléculaires identifiés par cristallographie aux rayons X. Deux ensembles moléculaires ont été cristallographiés : Ces structures ont été modélisées et peuvent être affichées sur JMOL :

- Le récepteur à l'acétylcholine fixé à l'acétylcholine, le neurotransmetteur habituel des synapses musculaires : <http://librairiedemolecules.education.fr/molecule.php?idmol=336>
- Le récepteur à l'acétylcholine fixé à la tubocurarine, un dérivé du curare : <http://www.librairiedemolecules.education.fr/molecule.php?idmol=333>

Manipulation proposée :

Comparez la structure du récepteur dans sa position normale et en présence de dérivé de curare. Pour cela, :

- Cliquez sur le lien de la librairie de molécule
- Cliquez en bas de la figure proposée sur « Visualiser en 3D avec Jmol »
- Identifiez les molécules associées au récepteur (acétylcholine ou tubocurarine)
- Identifiez les acides aminés du site de fixation (colorés en jaune)
- Déterminez la distance entre ces 2 acides aminés A l'aide d'un clic « droit », sélectionnez « mesurer une distance »
- Comparez ces valeurs et en déduire le mode d'action du curare

Activité : Observation du mode d'action du curare sur les récepteurs à l'acétylcholine (secours)

Le récepteur à l'acétylcholine fixé à l'acétylcholine, le neurotransmetteur habituel des synapses musculaires : <http://librairiedemolecules.education.fr/molecule.php?idmol=336>.

Remarque 1 : le récepteur à l'acétylcholine est également sensible à la nicotine, c'est pourquoi on parle de récepteur nicotinique à l'acétylcholine.

Remarque 2 : Ce récepteur est constitué de 5 sous-unités qui forment un canal laissant passer les ions.

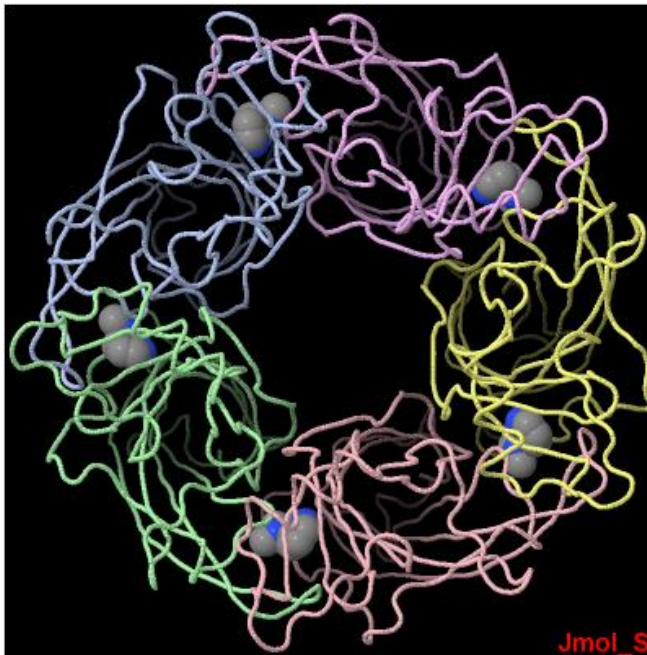


Figure 1 : les 5 chaînes de l'AchBP en vue polaire, affichées en "spaghetti". Les molécules de nicotine sont en sphères

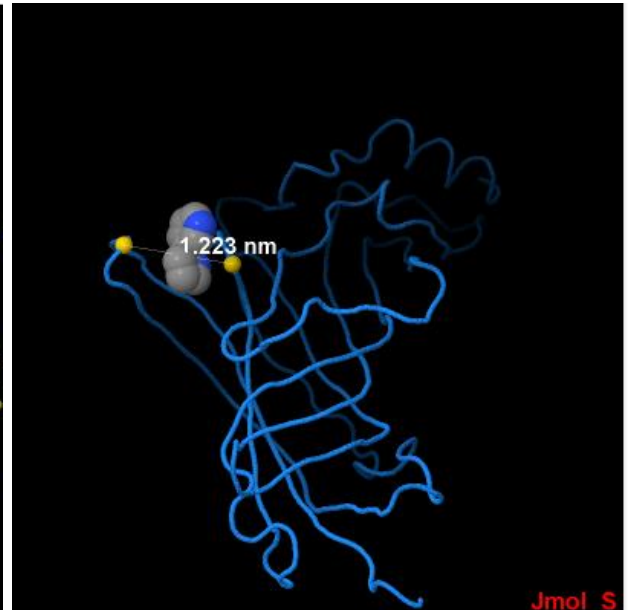


Figure 2 : détail du complexe. La chaîne d'AchBP est affichée en "spaghetti". L'ouverture du site de fixation à l'acétylcholine peut être visualisée par les acides aminés Trp143 et Cys 187 repérés en jaune. La nicotine est en sphères

- Le récepteur à l'acétylcholine fixé à la tubocurarine, un dérivé du curare :

<http://www.librairiedemolecules.education.fr/molecule.php?idmol=333>

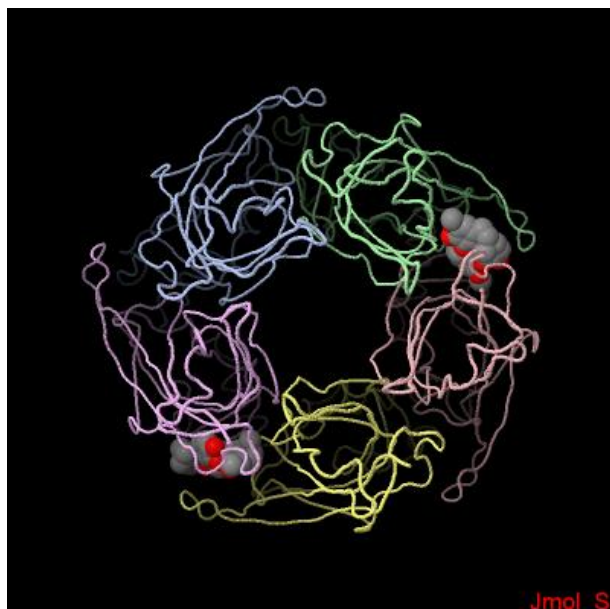


Figure 1 : les 5 chaînes de l'AchBP en vue polaire, affichées en "spaghetti". Les molécules de tubocurarine sont en sphères.

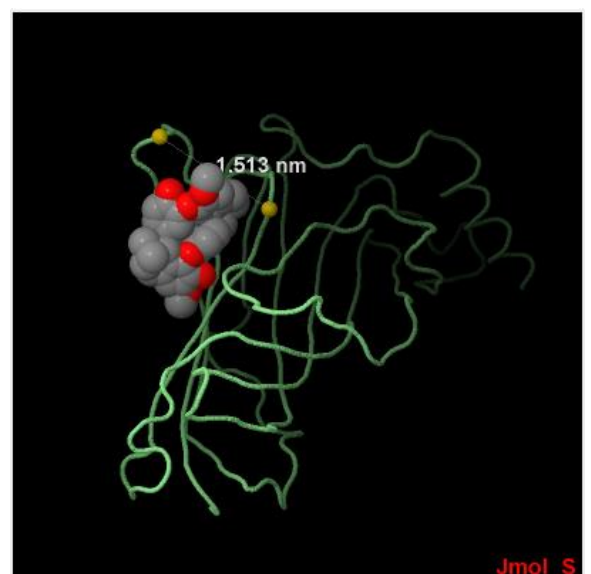


Figure 2 : détail du complexe. La chaîne d'AchBP est affichée en "spaghetti". L'ouverture du site de fixation à l'acétylcholine peut être visualisée par les acides aminés Trp145 et Cys 188 repérés en jaune. La d-tubocurarine est en sphères

Dans ce modèle, l'AchBP se présente sous la forme d'une molécule constituée de cinq chaînes identiques (homopentamère), identifiées A à E. Deux molécules de tubocurarine sont fixées l'AchBP au niveau des sites de liaison de l'acétylcholine des chaînes B et D. Sur le complexe présenté ici, les molécules de d-tubocurarine augmentent l'ouverture du domaine de fixation à l'acétylcholine. La d-tubocurarine a une action inhibitrice (antagoniste) sur le récepteur nicotinique. On peut supposer qu'en maintenant le domaine de fixation en configuration ouverte, elle bloque le changement de conformation de la partie transmembranaire du récepteur, empêchant la transmission du signal nerveux. Ceci laisse supposer que le canal, bien que semblant ouvert, ait un diamètre inférieur et que son action soit inhibée. Il n'y a donc plus de passage d'ions à travers ce canal et aucune réponse cellulaire (contraction ou message nerveux) n'est possible sur la cellule réceptrice.

Interactions médicamenteuses

Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, notamment avec l'alcool ou des médicaments contenant de l'alcool, il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse - Allaitement

L'utilisation de ce médicament est à éviter par mesure de précaution, durant les trois premiers mois de la grossesse. Dans le cas où ce médicament doit être pris jusqu'à l'accouchement, son utilisation abusive peut entraîner des effets néfastes chez le nouveau-né. Par conséquent, il convient de toujours demander l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament et de ne jamais dépasser la dose prescrite.

Ce médicament passe dans le lait maternel; ce qui peut entraîner des effets indésirables (léthargie, baisse de tonus) sur votre enfant. En conséquence, si son utilisation apparaît réellement nécessaire, il convient d'éviter d'allaiter.

D'un façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement de toujours demander avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.

Conducteurs et utilisateurs de machines

L'emploi de ce médicament peut rendre dangereuse la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines du fait du risque de survenue de somnolence, diminution de la vigilance et sensation d'ivresse.

Comment utiliser ce médicament ?

Poologie

Réservez à l'adulte (à partir de 15 ans).

La poologie est valable d'un sujet à l'autre. Elle ne dépend pas de la gravité des troubles mais des réactions de chacun. Seul le médecin peut la définir.

Dans tous les cas, se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

Mode d'administration

Voir orale.

Avaler le comprimé sans le croquer avec un peu d'eau.

Fréquence et moment auquel le médicament doit être administré

Dans tous les cas, se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

Durée du traitement

La durée du traitement est habituellement de quelques jours.

Dans tous les cas, se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

En cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle, prévenir immédiatement un médecin.

Au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise, prenez la dose suivante à l'heure habituelle, ne doublez pas la dose.

Risque de syndrome de sevrage

"Se reporter à la rubrique "Mises en garde spéciales".

Dans tous les cas, se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin pour l'arrêt du traitement.

Effets non souhaités et gênants

Comme tout médicament, ce produit peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants :

- ils dépendent de la dose et sont variables d'un sujet à l'autre ;
- somnolence (surtout chez la personne âgée), baisse de vigilance, fatigue, tous de mémoire, sensation d'ivresse, faiblesse musculaire,
- réactions paradoxales (surtout chez la personne âgée : insomnie, agitation, nervosité, irritabilité, accès de colère, agressivité, idées délirantes, hallucinations, troubles de la personnalité, troubles du comportement (voir rubrique "Mises en garde spéciales")
- dépendance physique ou psychique avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (voir rubrique "Mises en garde spéciales").
- réactions allergiques à type de rougeurs, démangeaisons, urticaire, œdème de Quincke (*Insurgence gonflement du visage et du cou*),
- très rares cas de rythme polymorphe (*maladie de la peau*),
- très rares cas de décollement de la peau pouvant s'étendre de façon très grave à tout le corps (syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell). Ces réactions sont survenues lors d'associations avec des médicaments connus pour induire de tels effets.
- modifications de la libido.

Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité et gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Conservation

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

Date de révision de la notice : 12/2002.

Les laboratoires MERCK génériques participent à CGLAMED, association chargée de la collecte et de l'élimination des déchets issus de médicaments vendus en France métropolitaine. Ils vous demandent en conséquence de rapporter à votre pharmacien l'emballage de ce médicament, vide ou non."

Conseils pratiques

Dans pictogrammes permettent de trouver rapidement les informations essentielles.

Une zone "Poologie" est prévue pour inscrire le nombre de prises et la durée du traitement.

Une zone "Ce médicament remplace" permet à votre pharmacien d'inscrire le médicament substitue.

Document : le curare (extrait Wikipédia)

C'est au détour d'une expédition en Guyane que Lawrence Keymis mentionna vers 1596 un poison appelé ourari. Au XVIII^e siècle, José Gumilla nomma le curare et décrivit ses effets dans son *El Orenoco ilustrato* ... : les sud-Amérindiens en enduisaient les flèches qu'ils lançaient avec une sarbacane pour chasser. Le gibier était empoisonné par paralysie musculaire quelques instants après avoir été touché, ce qui évitait d'effrayer les autres cibles potentielles. La consommation de la viande restait possible, le curare n'étant pas actif en cas d'ingestion. C'est Charles Marie de La Condamine qui en rapporta les premiers échantillons connus, en 1745.

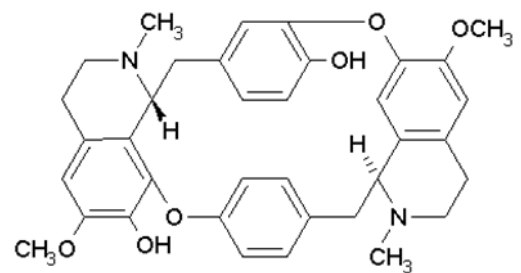
Le curare est une substance extraite de certaines lianes d'Amazonie, notamment *Chondodendron tomentosum* et *Strychnos toxifera*, qui provoque une paralysie des muscles. Il est utilisé par certains Amérindiens et Aborigènes comme poison pour enduire les flèches.

Les curares n'agissent que sur les muscles striés squelettiques (donc ni sur les muscles associés aux organes, ni sur le cœur) et n'ont donc aucune action sédatrice. Ils agissent de manière compétitive en bloquant la transmission du message nerveux, ce qui empêche les muscles de se contracter.

L'injection intraveineuse de curare entraîne une paralysie différentielle des muscles : ptôse palpébrale (chute de la paupière supérieure) dans les 30 secondes, paralysie du diaphragme au bout de 2 à 3 minutes (d'où, en l'absence de sédation, une asphyxie consciente utilisée parfois en euthanasie), paralysie des membres inférieurs au bout de 3 à 5 minutes. L'injection intramusculaire agit au bout de 15 à 25 minutes.



Strychnos Toxifera 1887, Koehler



Document : le curare (extrait Wikipédia)

C'est au détour d'une expédition en Guyane que Lawrence Keymis mentionna vers 1596 un poison appelé ourari. Au XVIII^e siècle, José Gumilla nomma le curare et décrivit ses effets dans son *El Orenoco ilustrato* ... : les sud-Amérindiens en enduisaient les flèches qu'ils lançaient avec une sarbacane pour chasser. Le gibier était empoisonné par paralysie musculaire quelques instants après avoir été touché, ce qui évitait d'effrayer les autres cibles potentielles. La consommation de la viande restait possible, le curare n'étant pas actif en cas d'ingestion. C'est Charles Marie de La Condamine qui en rapporta les premiers échantillons connus, en 1745.

Le curare est une substance extraite de certaines lianes d'Amazonie, notamment *Chondodendron tomentosum* et *Strychnos toxifera*, qui provoque une paralysie des muscles. Il est utilisé par certains Amérindiens et Aborigènes comme poison pour enduire les flèches.

Les curares n'agissent que sur les muscles striés squelettiques (donc ni sur les muscles associés aux organes, ni sur le cœur) et n'ont donc aucune action sédatrice. Ils agissent de manière compétitive en bloquant la transmission du message nerveux, ce qui empêche les muscles de se contracter.

L'injection intraveineuse de curare entraîne une paralysie différentielle des muscles : ptôse palpébrale (chute de la paupière supérieure) dans les 30 secondes, paralysie du diaphragme au bout de 2 à 3 minutes (d'où, en l'absence de sédation, une asphyxie consciente utilisée parfois en euthanasie), paralysie des membres inférieurs au bout de 3 à 5 minutes. L'injection intramusculaire agit au bout de 15 à 25 minutes.



Strychnos Toxifera 1887, Koehler

