

Anatomie et physiologie du nerf périphérique

JC Antoine

Résumé. – Le nerf périphérique est le lieu de passage des axones appartenant aux neurones moteurs, sensitifs ou autonomes composant le système nerveux périphérique. Son rôle principal est de véhiculer l'influx nerveux entre ces neurones et leurs cibles : récepteurs sensitifs, muscles squelettiques, viscères. L'organisation du nerf périphérique et le microenvironnement des axones qui le traversent sont totalement différents de ceux du système nerveux central. Cela permet aux troncs nerveux de faire face aux contraintes mécaniques et de bénéficier d'une vascularisation particulièrement riche. La cellule de Schwann est la seule cellule gliale du nerf périphérique. Elle participe aux mécanismes de la croissance nerveuse lors du développement et, ce qui est propre au système nerveux périphérique, lors de la réparation axonale après lésion. En fabriquant la gaine de myéline, elle permet la conduction saltatoire de l'influx nerveux. Ces dernières années, les progrès de la biologie moléculaire et la technique du patch clamp ont permis d'appréhender à l'échelon de la molécule les multiples facteurs intervenant dans la structure et le fonctionnement du nerf périphérique.

© 1999, Elsevier, Paris.

Structure générale et propriétés mécaniques du nerf périphérique

Organisation générale

Un nerf périphérique est constitué d'un ensemble de fascicules au sein desquels se distribuent les fibres nerveuses (l'axone et ses cellules de Schwann satellites). Le fascicule est limité par le périnèvre constitué de couches de cellules péri-neurales d'origine fibroblastique séparées par des faisceaux de collagène. L'endonèvre correspond au tissu conjonctif intrafasciculaire. La moitié de la surface fasciculaire est occupée par les fibres nerveuses elles-mêmes. Le reste est composé d'une matrice de collagène de type I, de fluides endoneuraux, de fibroblastes et de rares mastocytes et macrophages. Les fascicules nerveux se rassemblent dans un tissu conjonctif lâche appelé l'épinèvre qui assure la fixation et le glissement du nerf avec les structures de voisinage. Il contient le réseau vasculaire et lymphatique. À l'extrémité proximale, l'endonèvre du nerf fusionne avec celui de la racine, tandis que l'épinèvre fusionne avec la dure-mère ; quant au périnèvre, seules ses couches les plus internes se prolongent pour recouvrir la racine. À l'extrémité distale, le périnèvre s'amincit et entre en continuité avec les capsules des organes sensoriels. En revanche, il s'interrompt avant la jonction neuromusculaire, laissant un court espace ouvert.

Organisation longitudinale des fascicules et des fibres nerveuses ^[4]

Le nombre et la distribution des fascicules varient en permanence tout au long du nerf du fait de fusions et d'échanges de rameaux anastomotiques entre les fascicules. Un nerf peut contenir de un à 100 fascicules. Les fascicules sont plus nombreux dans les régions proximales et tendent à fusionner dans les régions distales. Cette organisation joue un rôle important dans la distribution des fibres nerveuses. Dans les régions proximales, celles-ci se répartissent au hasard et un fascicule contient des fibres destinées à plusieurs branches de

division. Les fibres destinées aux branches de division proximales tendent cependant à se grouper en périphérie. Distalement, la proportion de fibres destinées à une branche de division croît d'autant plus qu'on s'approche de la division et le rameau ne s'individualise que peu avant son émergence du tronc du nerf.

Propriétés mécaniques du nerf périphérique ^[4]

Le fascicule nerveux et les fibres qu'il contient ont un trajet naturel ondulant. Cela assure au nerf des possibilités notables d'élongation. Le périnèvre est principalement responsable de son élasticité. Lors de l'étirement, les forces tensionnelles et les propriétés élastiques s'appliquent d'abord sur le fascicule, puis sur les fibres qui gardent longtemps leur forme normale. Le diamètre du fascicule diminue et la pression intrafasciculaire augmente, ce qui peut compromettre, si elle se prolonge, la vascularisation du nerf. La résistance à l'élongation dépend de nombreux facteurs dont l'importance de la force de déformation, sa vitesse d'application et sa durée. De l'épinèvre et du nombre de fascicules composant le nerf dépend l'amortissement des forces de compression exercées sur le nerf. Les troncs nerveux ayant peu de fascicules sont plus sensibles à la compression, de même que les racines qui n'ont pas de structure équivalente à l'épinèvre et dont le périnèvre est plus mince.

Vascularisation et barrières d'échange du nerf ^[2]

Du fait de leur éloignement du corps cellulaire dont ils sont issus, les axones sont particulièrement sensibles au microenvironnement de l'endonèvre. Celui-ci est maintenu stable grâce à un système vasculaire complexe et à une barrière le séparant de l'extérieur. Cette barrière est assurée par des *tight junctions* entre les cellules endothéliales et entre les cellules du périnèvre. Elle n'est cependant pas absolue et permet de maintenir la composition des fluides endoneuraux grâce à un transfert au travers des capillaires et, semble-t-il, des cellules péri-neurales qui sont dotées de vésicules de pinocytose.

La vascularisation du nerf périphérique est assurée par deux systèmes. Le système extrinsèque est formé des vaisseaux régionaux. Le réseau intrinsèque est constitué par les capillaires endoneuraux distribués longitudinalement. Les vaisseaux de l'épinèvre et du périnèvre forment un riche réseau anastomotique interconnectant les deux systèmes longitudinalement et radialement. Du fait de cette distribution et bien qu'ils ne disposent pas de système d'autorégulation de leur débit sanguin, les troncs nerveux sont

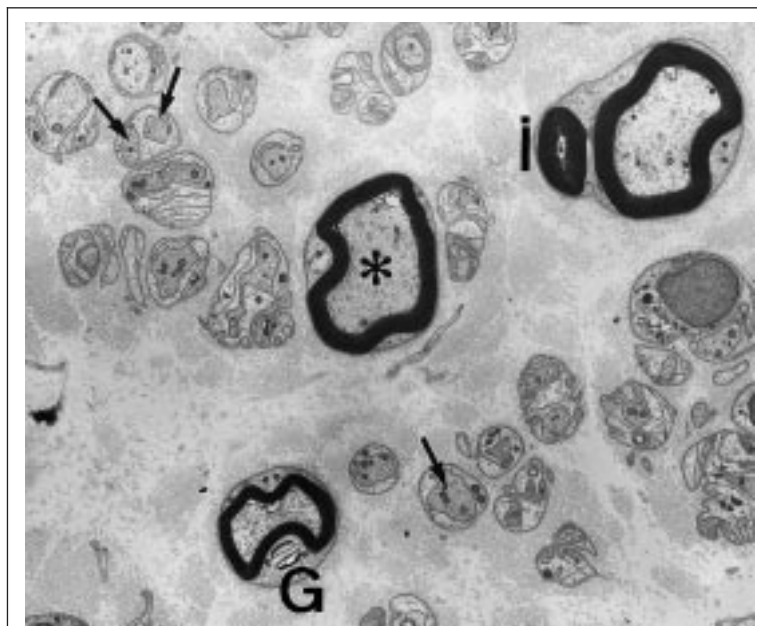
Jean-Christophe Antoine : Médecin des Hôpitaux, service de neurologie, hôpital de Bellevue, 25, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne cedex 02, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Antoine JC. Anatomie et physiologie du nerf périphérique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-005-A-10, 1999, 4 p.

relativement résistants à l'ischémie qui ne survient qu'en cas de lésions vasculaires ou microvasculaires étendues. En cas d'ischémie nerveuse, la zone centrofasciculaire est plus souvent lésée que la zone sous-périneurale, peut-être parce que cette dernière comporte une plus grande densité de capillaires et que les substances nutritives peuvent y diffuser au travers du périnèvre. Il semble aussi exister une zone frontière fragile entre deux territoires vasculaires longitudinaux ; mais elle est moins bien établie. Enfin, les faibles besoins énergétiques du nerf, bien inférieurs aux apports normaux, et la possibilité de fonctionner partiellement en anaérobiose contribueraient à sa résistance à l'ischémie.

Structure et organisation générale des fibres nerveuses (fig 1)

Un nerf périphérique de mammifère contient deux types de fibres suivant que leur axone comporte ou non une gaine de myéline. Cette dernière est synthétisée par la cellule de Schwann. Une fibre myélinisée est entourée sur une longueur donnée par une seule cellule de Schwann. La situation est plus complexe pour les fibres amyéliniques où plusieurs axones peuvent être rassemblés dans une cellule de Schwann, séparés les uns des autres par une languette cytoplasmique. La présence d'une gaine de myéline est corrélée au diamètre de l'axone. En général, les axones de moins de 1 μm ne sont pas myélinisés. Le rôle et les principales caractéristiques des différentes fibres sont résumées dans le tableau I. La densité des fibres nerveuses par unité de surface endoneurale varie en fonction du nerf, du niveau étudié, de l'âge et de facteurs individuels. Par exemple, la densité des fibres myélinisées du nerf sural est de 25 000/mm² à la naissance, de 7500 à 10 000/mm² chez l'adulte. Elle diminue après 60 ans. Celle des fibres amyéliniques varie de 19 000 à 65 000/mm² chez l'adulte.



1 Microscopie électronique (grossissement x3 000). On distingue clairement les axones myélinisés (étoile) des axones non myélinisés (flèches). Le cytoplasme des cellules de Schwann des fibres myélinisées contient des inclusions pseudomyéliniques (I) ou des π -granules de Reich (G). Les fibres amyéliniques sont soit isolées, soit groupées au sein d'une cellule de Schwann. L'endonèvre est constitué de collagène.

Tableau I. – Caractéristiques des principaux types de fibres du système nerveux périphérique. Il existe deux nomenclatures : celle de Erland et Gasser (lettres) et celle de Lloyd (chiffres romains). Cette dernière s'applique exclusivement aux fibres sensitives.

Types de fibres		Rôles	Myélinisation	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/s)
sensitives A $\alpha\beta$	Ia	proprioception : fuseaux neuromusculaires	+	12-20	70-120
	Ib	organe de Golgi des tendons	+	5-12	30-70
	II	sensibilité cutanée : toucher,	+	2-5	12-30
	A δ	pression cutanée : température,	+	0,4-1,2	0,5-2
C	douleur cutanée : douleur	-			
motrices A α A γ		muscles squelettiques	+	12-20	70-120
		fuseaux neuromusculaires	+	5-12	30-70
végétatives B C		sympathiques préganglionnaires	+	3	3-15
		sympathiques postganglionnaires	-	0,3-1,3	0,7-2,3

Structure et physiologie de l'axone ^[1, 2]

L'axone est le prolongement cylindrique du cytoplasme neuronal (l'axoplasme). Il est limité par une membrane de type cytoplasmique, l'axolemme. Il ne comporte pas de ribosome et est incapable de réaliser une synthèse protéique. L'ensemble de ses constituants provient donc du corps cellulaire et est véhiculé par le flux axonal.

Structure de l'axone

Les protéines du cytosquelette sont impliquées dans la forme de l'axone, l'élongation lors de la croissance et de la régénération axonale, la synaptogenèse et enfin le flux axonal. Trois types de protéines, classées suivant leur taille, contribuent à la structure, au maintien de la forme et à la croissance de l'axone. Les filaments intermédiaires et en particulier les neurofilaments sont responsables de la forme et du diamètre de l'axone. Ces derniers sont formés d'un assemblage de trois protéines, NF-L, NF-M et NF-H, dont la phosphorylation, en augmentant leur écartement, contribue au maintien du diamètre de l'axone. Il s'agit d'une fonction fondamentale puisque la myélinisation est corrélée au diamètre de l'axone (cf infra). Les microfilaments sont constitués de polymères d'actine. Leur assemblage est contrôlé par plus d'une quinzaine de protéines différentes. Ils sont abondants dans les zones en mouvement et au niveau des ancrages membranaires. Ils interviennent dans la mobilité du cône de croissance axonal et la synaptogenèse. Le dernier type de protéines du cytosquelette est représenté par les microtubules. Ils résultent de la polymérisation d'hétérodimères de tubuline α et β aboutissant à la formation de tubules creux d'environ 100 nm sur lesquels viennent se fixer, telles les marches d'un escalier en colimaçon, les protéines associées aux microtubules. Ces protéines sont impliquées dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules ainsi que dans leurs interactions avec les autres éléments du cytosquelette. Les microtubules interviennent dans la croissance et le flux axonal.

Flux axonal

Les axones sont parcourus par un flux permanent permettant d'amener du corps cellulaire vers l'extrémité distale les constituants structuraux de l'axone, les éléments énergétiques nécessaires à son fonctionnement et les neurotransmetteurs synthétisés dans le cytoplasme. À côté de ce flux antérograde, il existe un flux rétrograde, ramenant vers le corps cellulaire les éléments recyclés et diverses informations issues de la périphérie. La vitesse de circulation dépend des éléments considérés. On distingue les flux lents et rapides. Le flux antérograde rapide véhicule d'une part des structures vésiculaires et tubulaires contenant les neurotransmetteurs et les protéines membranaires (200-400 mm/jour) et d'autre part des mitochondries apportant les facteurs énergétiques et les lipides membranaires (50-100 mm/jour). Le flux rétrograde circule à la vitesse de 200-300 mm/jour et transporte des vésicules lysosomiales, des enzymes et des facteurs de croissance. Les mécanismes du flux axonal rapide sont actuellement bien connus. Il se fait le long des microtubules et utilise des protéines motrices possédant une activité ATPasique. Ces protéines ont une extrémité fixée aux microtubules et l'autre sur les organites subcellulaires à transporter. La kinésine est responsable du transport antérograde et la dynéine du transport rétrograde. Le flux axonal lent transporte antérogradement les protéines de structure du cytosquelette à une vitesse variant entre 0,2 et 8 mm/j. Ses mécanismes sont mal connus.

Axolemme

L'axolemme assure l'interface entre l'axone et le milieu extérieur. Il est constitué d'une bicouche lipidique, de protéines et de glycolipides tels que les gangliosides. Il assure les relations entre l'axone et la cellule de Schwann

et porte les protéines impliquées dans la conduction de l'influx nerveux. Il existe un espace libre d'environ 15 nm séparant l'axone de la cellule de Schwann.

Cellule de Schwann et gaine de myéline ^[2, 3]

Les cellules de Schwann sont les seules cellules gliales du nerf périphérique. Elles dérivent des crêtes neurales et migrent dans les futurs nerfs périphériques. Leur multiplication et leur différenciation sont contrôlées par les neurégulines produites par l'axone. Les cellules de Schwann interviennent dans le guidage de la croissance axonale, dans la myélinisation, dans la dégénérescence et la repousse axonale.

Gaine de myéline et myélinisation

La gaine de myéline est un enroulement multilamellaire résultant d'une spécialisation de la membrane plasmique de la cellule de Schwann. Lors des premières étapes du développement, l'axone est englobé dans une invagination de la cellule de Schwann dont les extrémités forment le mésaxone. Lorsque la cellule de Schwann est myélinisante, le mésaxone s'enroule autour de l'axone et les feuillettes membranaires s'apposent. La myéline compacte est formée par élimination du cytoplasme schwannien présent entre les tours de spire. Cependant, ce cytoplasme persiste par places où la myéline est dite non compacte. C'est en particulier le cas dans la région périaxonale et dans les incisures de Schmidt-Lanterman, bandes de myéline non compacte persistant au sein de la myéline compacte. La myéline compacte est donc formée de lamelles dont la périodicité est de 15 nm environ. La cellule de Schwann myélinise un segment donné de l'axone. L'espace séparant deux segments myélinisés est le nœud de Ranvier, celui séparant deux nœuds de Ranvier est l'espace internodal. Au niveau du nœud de Ranvier, l'axone est partiellement recouvert par les boucles latérales de la gaine de myéline contenant un peu de cytoplasme et par la membrane basale des cellules de Schwann adjacentes qui fusionnent pour former un tube continu autour de l'axone. Il existe une relation directe entre l'épaisseur de la gaine de myéline et le diamètre de l'axone et, bien que moins établie, entre le diamètre de l'axone et la distance internodale. Plus le diamètre de l'axone augmente, plus l'épaisseur de la gaine de myéline et la distance internodale augmentent. À diamètre axonal équivalent, ces valeurs sont plus faibles en cas de remyélinisation après démyélinisation ou de régénérescence axonale. La lamelle de myéline est formée d'une bicouche lipidique au sein de laquelle se trouvent des protéines spécifiques. La composition de la myéline périphérique est différente de celle de la myéline centrale, bien que des protéines puissent être communes aux deux. La protéine Po est le constituant majeur de la myéline périphérique. Cette glycoprotéine appartient à la superfamille des immunoglobulines et intervient par des interactions homophyloques dans le compactage de la myéline. Les protéines PMP22, la protéine basique de la myéline ainsi que le galactocérobroside et les sulfatides sont des constituants de la myéline compacte. La MAG (*myelin associated glycoprotein*) est une autre protéine glycosylée de la superfamille des immunoglobulines exprimée dans la myéline non compacte et en particulier dans la zone périaxonale. La connexine 32 (famille des protéines de *gap junction*) et la E-cadherine appartiennent aussi à la myéline non compacte. Le rôle de ces protéines serait de permettre la diffusion des ions et des petites molécules à travers les spirales de la myéline depuis l'espace périaxonale vers le cytoplasme extérieur et inversement. Nombre de ces protéines sont impliquées en pathologie dans des phénomènes auto-immuns (MAG) ou des mutations pathogènes (Po, PMP22, connexine 32). Le processus de myélinisation est un phénomène complexe. Il est démontré que l'axone induit la transformation de la cellule de Schwann immature en cellule myélinisante. Le contact avec l'axone s'accompagne aussi de la formation de la membrane basale de la cellule de Schwann. Les mécanismes responsables de l'induction de la myélinisation demeurent inconnus mais font intervenir l'acide adénosine monophosphorique cyclique. Différents facteurs de transcription responsables de la régulation de la myélinisation ont été identifiés ; leur expression séquentielle intervient à des étapes précises de la maturation de la cellule de Schwann permettant le passage de l'état non myélinisant à l'état myélinisant.

Autres fonctions de la cellule de Schwann

La membrane basale de la cellule de Schwann formée de collagène IV, de laminine et de fibronectine entre en contact avec des récepteurs de la membrane cellulaire tels que des intégrines ou des dystroglycannes impliqués dans la myélinisation. La membrane basale permet aussi le guidage des axones lors de la croissance axonale. En particulier, la laminine 2 est un puissant stimulateur de l'élongation axonale. En cas de dégénérescence axonale, les cellules de Schwann contribuent avec les macrophages à résorber

les débris axomyéliniques. Elles se multiplient à l'intérieur du tube formé par la fusion de leur membrane basale et sécrètent un certain nombre de cytokines à action large telles que l'interleukine 6 et des facteurs de croissance qui interviennent dans l'attraction et la trophicité des axones en régénérescence. L'existence d'un environnement propice à la croissance axonale, en grande partie lié aux propriétés de la cellule de Schwann, n'a pas son équivalent dans le système nerveux central.

Physiologie de la conduction nerveuse ^[2, 5]

La conduction de l'influx nerveux est la fonction principale du nerf périphérique. Elle dépend de propriétés particulières de l'axolemme.

Potentiels membranaires et conduction nerveuse

La différence de concentration ionique de part et d'autre de la membrane axonale (excès de charges positives à l'extérieur et de charges négatives à l'intérieur) génère une différence de potentiel négative de -70 mV, dite *potentiel de repos*. Ce potentiel résulte de l'équilibre entre la diffusion passive des ions (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺) et le mouvement actif de pompes membranaires. Le *potentiel d'action* ne se produit que lorsqu'une forte dépolarisation de la membrane survient (diminution de la différence de charge inférieure à -40 mV) suivant la loi du tout ou rien. Le sodium pénètre alors brièvement dans l'axone. C'est la phase ascendante. Très rapidement, une sortie de potassium survient et le potentiel retourne à la normale (phase descendante). Pendant cette période, l'axone devient inexcitable (période réfractaire absolue). Elle est suivie d'une période réfractaire relative correspondant à une hyperpolarisation transitoire de la membrane où seule une stimulation supraliminaire peut induire un potentiel d'action. L'inversion des charges de part et d'autre de l'axolemme, localisée à l'endroit où est généré le potentiel d'action, crée une différence de potentiel avec les régions avoisinantes qui permet la propagation de l'influx nerveux par contiguïté. La période réfractaire absolue empêche la propagation rétrograde de l'influx.

Bases moléculaires de la conduction nerveuse

L'axolemme est traversé de différentes protéines transmembranaires qui assurent le mouvement actif des ions. Parmi elles, les canaux voltages dépendants Na⁺ et K⁺ ainsi que la pompe Na⁺-K⁺-ATPase jouent le rôle principal. Les canaux Na⁺ sont inhibés par la tétrotoxine, la saxitoxine et les anesthésiques locaux. Ils possèdent trois états fonctionnels différents : fermé, ouvert et inactivé pendant lequel ils sont transitoirement insensibles aux variations de potentiels. Lors de l'arrivée du potentiel d'action, les canaux Na⁺ s'ouvrent en quantité croissante et se referment lors de la phase descendante ou deviennent inactivés suivant les cas. La distribution des canaux Na⁺ n'est pas aléatoire sur l'axone myélinisé. Ils sont fortement concentrés dans la région nodale (densité d'environ 1 200/mm²) et très peu nombreux dans les régions internodales. Sur les fibres amyéliniques, leur distribution est homogène et leur densité faible (environ 200/mm²). La présence de canaux Na⁺ a aussi été démontrée sur les cellules de Schwann, mais leur rôle demeure inconnu. Il existe plusieurs types de canaux K⁺. Certains sont voltages dépendants (générateurs des courants IKV, IA, IK) et d'autres dépendent du Ca⁺⁺ (canaux BK et SK). Schématiquement, ils se répartissent en deux groupes : ceux ayant une action rapide (IA) et ceux d'action lente dits de rectification retardée (IKV) qui permettent la repolarisation membranaire. Ils sont tous deux bloqués par le tétraéthylammonium et pour les rapides par la 4-aminopyridine. Sur les fibres myélinisées, les canaux K⁺ sont répartis dans les régions inter- et paranodales. La pompe Na⁺-K⁺-ATPase est le principal transporteur d'ion actif. Elle échange trois Na⁺ contre deux K⁺. Cette asymétrie du transfert permet le maintien du potentiel de repos et corrige les gradients ioniques après une décharge à haute fréquence. L'activité ATPasique dépend du calcium et est bloquée par l'ouabaïne. Un dysfonctionnement pathologique de canaux ioniques aboutit au ralentissement des vitesses de conduction, au bloc de conduction, à la génération de foyers de décharges ectopiques et à l'hyperpolarisation membranaire.

Synapse neuromusculaire

C'est dans le bouton terminal de l'axone que le signal électrique est transformé en une transmission chimique. L'arrivée de l'influx provoque l'ouverture de canaux calciques voltages dépendants de type P/Q. L'entrée de calcium est suivie d'une cascade d'activation protéique aboutissant à la fusion de la membrane des vésicules synaptiques contenant l'acétylcholine avec la membrane synaptique et la libération du neurotransmetteur par exocytose dans la fente synaptique.

Références

- [1] Césaro P, Kéravel Y, Ollat H, Peschanski M, Sindou M. Neuroanatomie fonctionnelle. De la cellule aux comportements. ANNP, 1993 Vol 1 : Le neurone.
- [2] Dick PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Podszus JF. Peripheral neuropathy. Philadelphia : WB Saunders, 1993
- [3] Scherer SS. The biology and pathology of Schwann cells. *Curr Opin Neurol* 1997 ; 10 : 386-397
- [4] Sunderland S. The anatomical basis of nerve repair. In : Jewett DL, McCarroll HR eds. Nerve repair and regeneration. Its clinical and experimental basis. St Louis : CV Mosby, 1980 : 14-35
- [5] Waxman SG. Voltage gated ion channels in axons: localization, function, and development. In : Waxman SGKocsis JDStys PK eds. The axon: structure, function and pathophysiology. New York : Oxford University Press, 1995 : 218-243