

Physiologie des voies de la sensibilité et motricité vésicales

Jacques Kerdraon

j.kerdraon@kerpape.mutualite56.fr

Master Reclip

28/11/2014

Physiologie: Préalable à une compréhension de la physiopathologie

Exemple de l'hyperactivité vésicale

- Des situations pathologiques:
 - Lésions supra pontiques.
 - Lésions médullaires
 - Obstruction sous vésicale.
 - HV idiopathique.
- Des situations «physiologiques»?
 - Immaturité vésicale de l'enfant
 - Vieillesse.

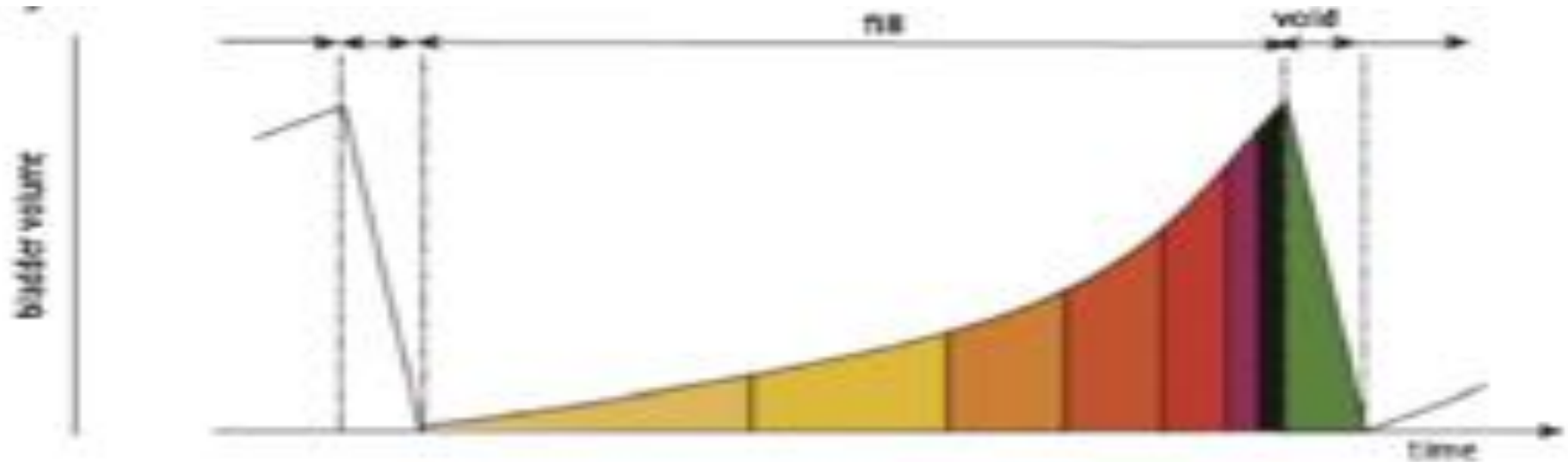
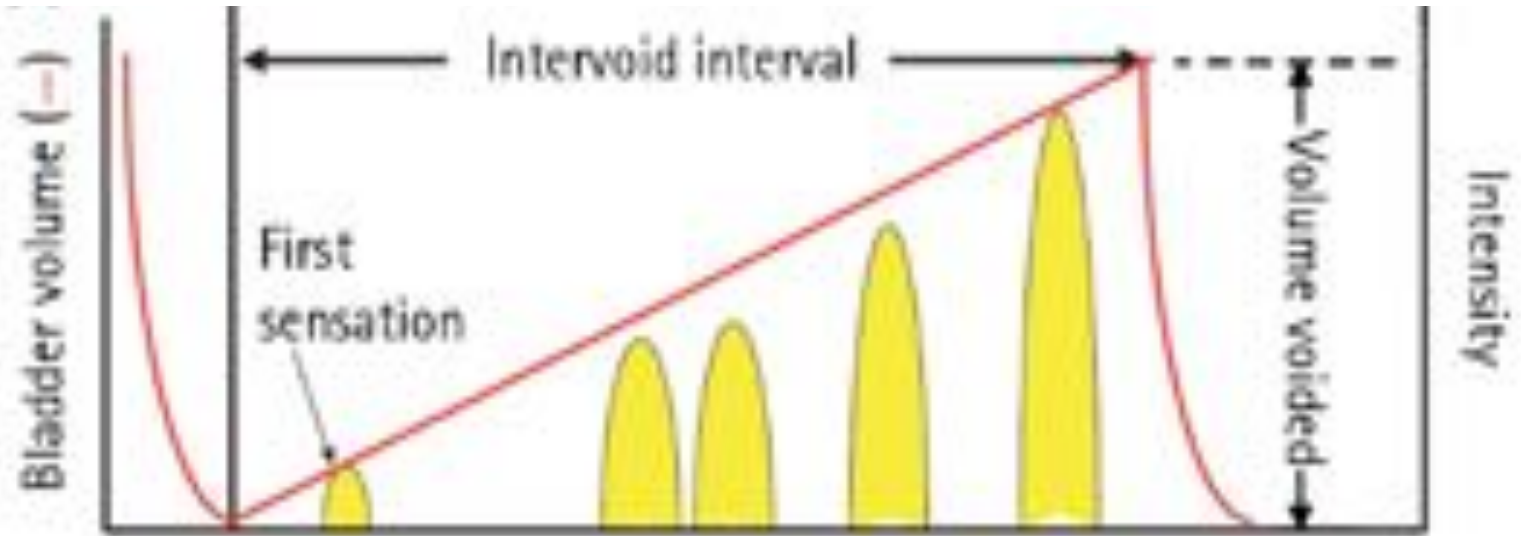


Introduction

Miction/Comportement mictionnel

- Le cycle continence/miction
 - Système binaire diastole/systole ou une succession d'états
 - Est une exception dans l'organisation végétative:
 - Etat de continence (inconscient/ phase d'état/ 98%/) correspond à la phase d'activation sympathique (arousal:veille)
 - La phase de miction est une phase de relaxation parasympathique.
- Des invariants universels du comportement mictionnel:
 - Fonctionnement végétatif organisé pour maintenir l'homéostasie.
 - Besoin de sécurité
 - Besoin d'intimité
- Les apports de l'éthologie:
 - Le comportement mictionnel est un comportement moteur orienté vers un but.
 - Sous dépendance hormonale
 - Complexification de l'élaboration du besoin avec l'avancée dans l'échelle phylogénique
 - Depuis le maintien de l'homéostasie
 - Jusqu'au service des ressources cognitives

Systeme binaire diastole/systole ou une succession d'etats ?

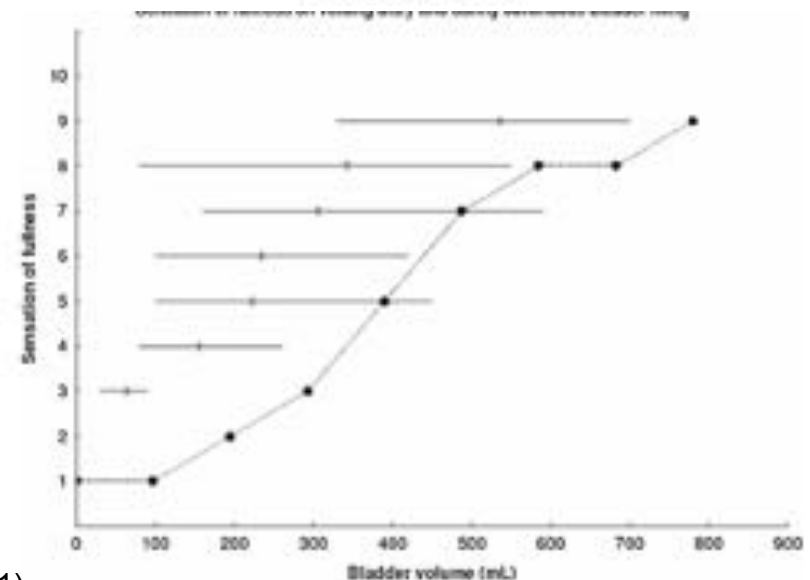
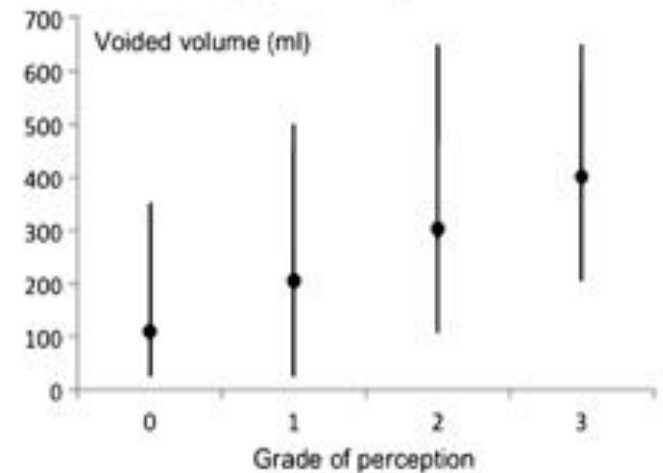


Sur la nature du besoin d'uriner

- 15 sujets féminins volontaires sans TVS (moy A 21 ans) avec tenue d'un catalogue des mictions et des besoins
- Construction de l'échelle du besoin sur catalogue:
 - 0 pas de besoin
 - 1 première sensation de besoin. La miction peut être différée de plus d'une **heure**
 - 2 Première sensation d'uriner, la miction peut être différée au maximum d'une **demi heure**
 - 3 Forte envie d'uriner, la miction ne peut être différée de plus d'un **quart d'heure**
 - 4 Besoin urgent, la miction ne peut être différée de plus de **5 mn**

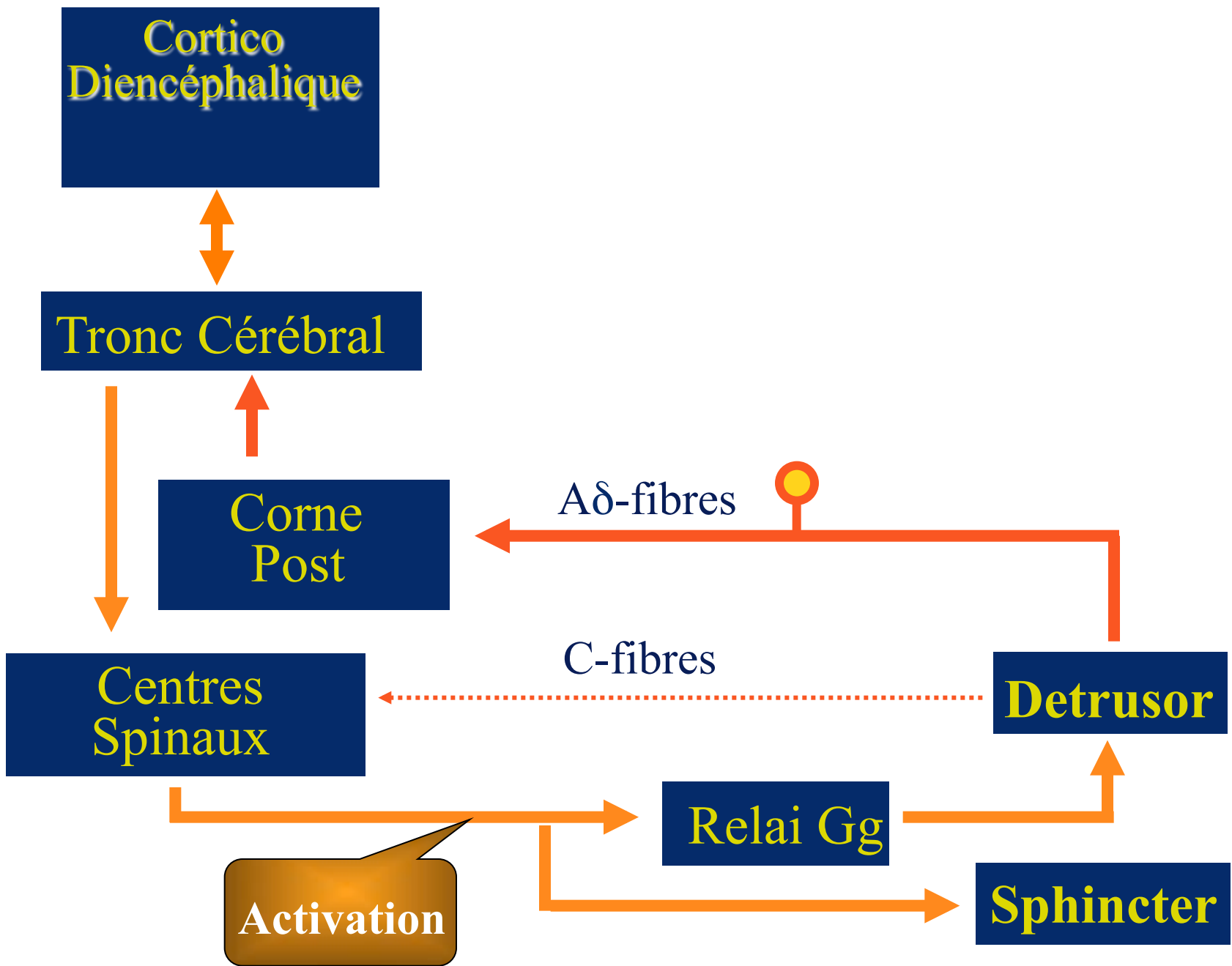
La sensation de **besoin**, de **plénitude vésicale** et la **nécessité d'uriner** sont trois grandeurs distinctes

- Dans **65%** des mictions , la miction a lieu sans être accompagnée d'un **besoin**.
- Seulement **9,5%** des mictions avait lieu dans un contexte de besoin constant.
- Pas de corrélation entre le volume uriné et le besoin aux différents stades de sensation/perception
- Pas de corrélation entre une évaluation psychométrique continue (EVA) et le volume
- **Quels biais?**
 - La définition d'un seuil subjectif s'apparente à une prise de décision (Clark, 1994)
 - La tenue d'un catalogue mictionnel est une méthode démontrée de rééducation comportementale



Les données physiologiques

- Le **besoin** dans ses différentes modalités relève:
 - d' une organisation sensorielle périphérique.
 - intégration centrale.
- La miction est un ensemble coordonné par commutation d' un **réflexe** spino bulbo spinal à partir des structures supra pontiques
- Il existe une **activité musculaire lisse** permanente non liée à la miction.



Cortico
Diencéphalique

Tronc Cérébral

Corne
Post

Centres
Spinaux

Activation

Relai Gg

Detrusor

Sphincter

A δ -fibres

C-fibres

Les données physiologiques

- Le besoin relève
 - d'une organisation sensorielle périphérique.
 - intégration centrale.
- Il existe une activité musculaire lisse permanente non liée à la miction
- La miction est un ensemble coordonné par commutation d'un réflexe spino bulbo spinal à partir des structures supra pontiques.

Unité réceptrice

A

stimulus



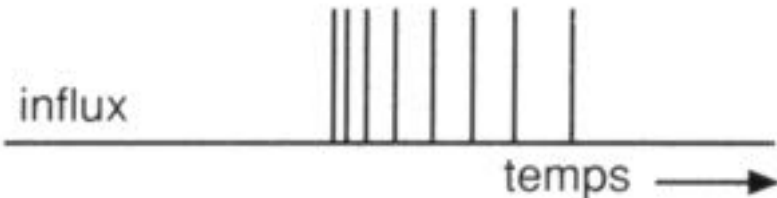
Stimulus adéquat
Seuil de décharge

potentiel récepteur



Potentiel membranaire

influx



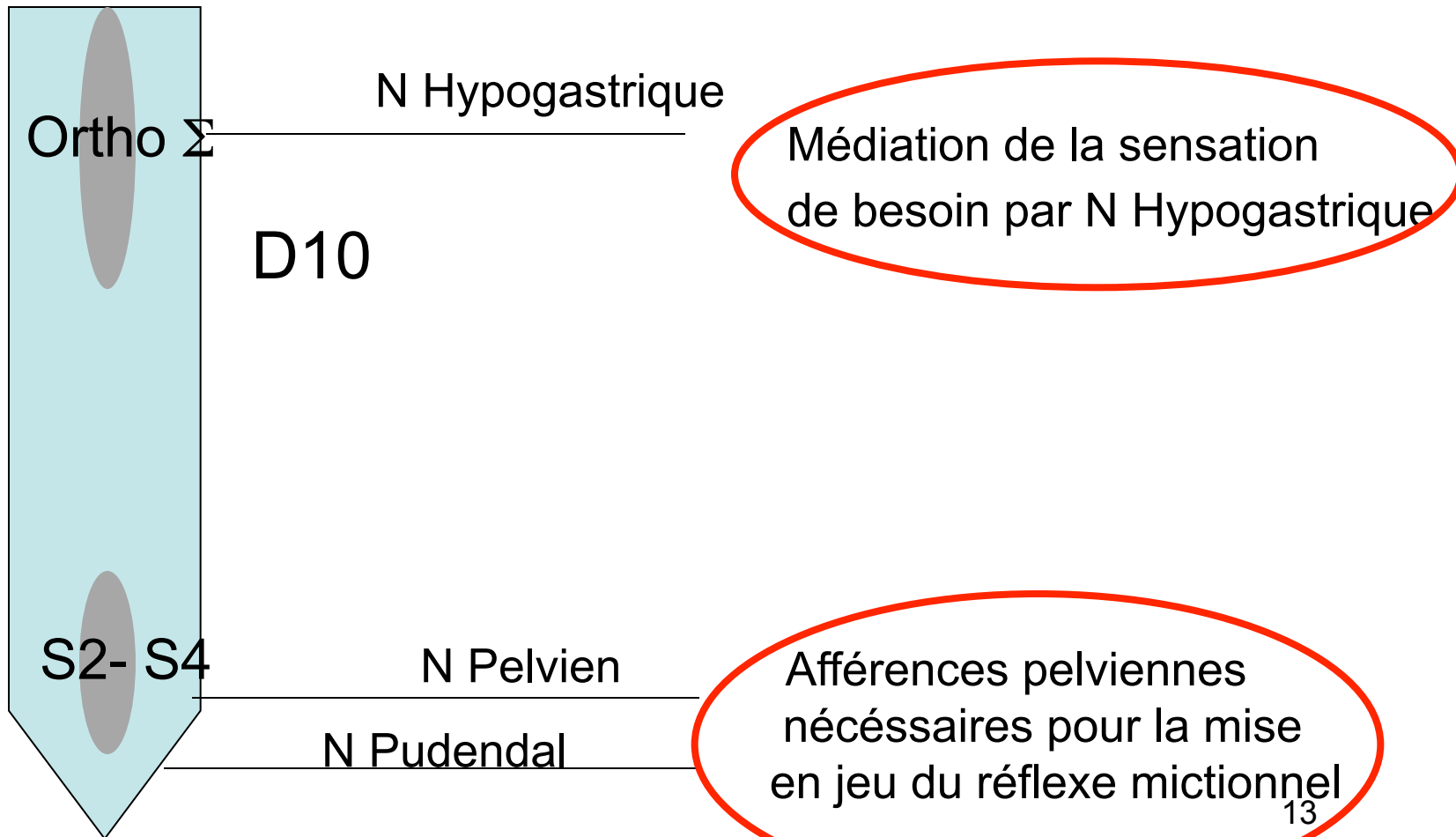
Codage en fréquence

Unité réceptrice

Classification histophysiological des fibres nerveuses

Lloyd et Chang	Erlander et Gasser	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
I	$A\alpha$	12-20	70-120	sensorielle ou motrice
II	$A\beta$	5-12	30-70	sensorielle ou motrice
II	$A\gamma$	2-8	7-45	motrice
III	$A\delta$	2-5	7-30	sensorielle
IV	C	<1-2	2-5	sensorielle

Systematisation sensorielle métamérique



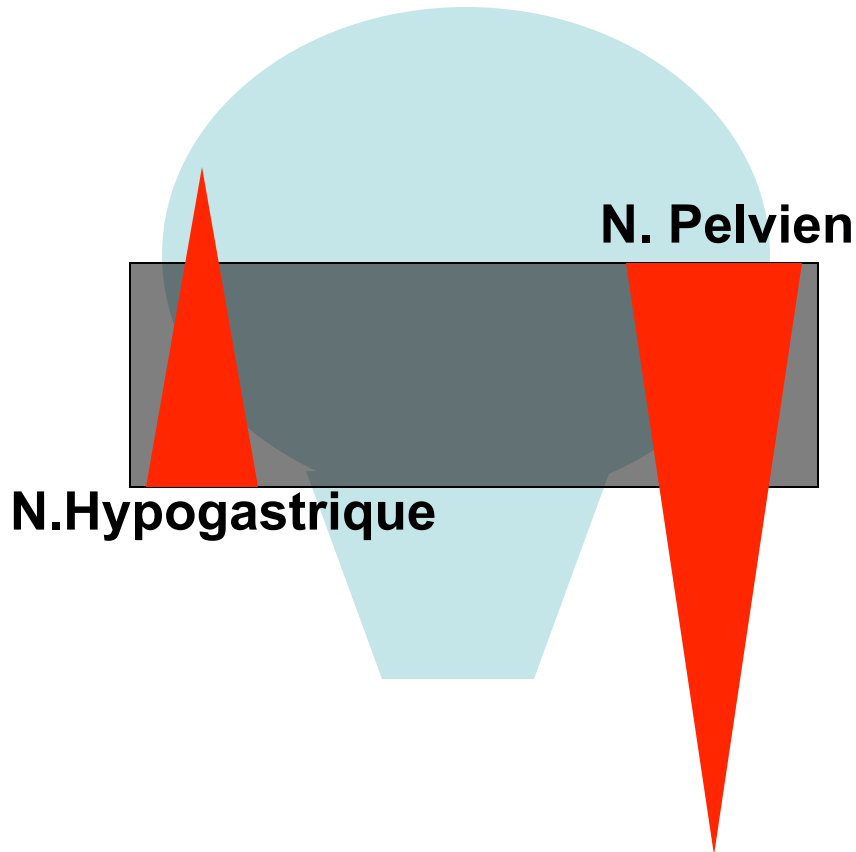
Systematisation sensorielle tronculaire

Sensations	Afférents		
	Nerf pelvien	Nerf Hypogastrique	Nerf Pudental
Premier besoin	oui	probable	non
Sensation de plénitude	oui	probable	non
Besoin douloureux	oui	oui	non
Besoin imminent	possible	non	oui
Douleur urétrale	probable	non	oui

(Morrison et al, 1987)

Distribution topographique

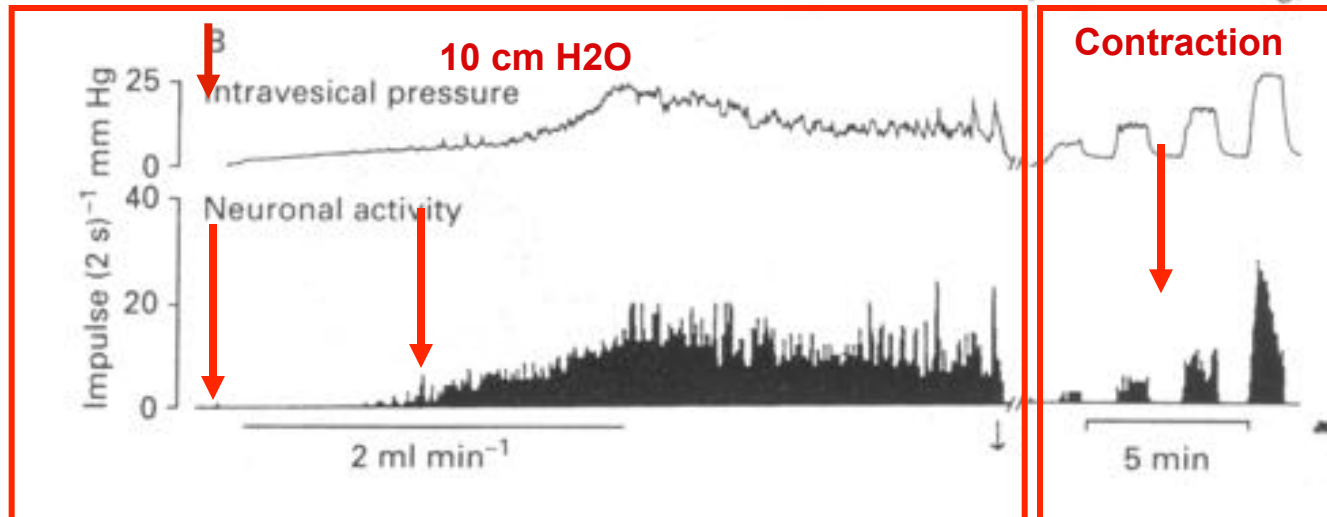
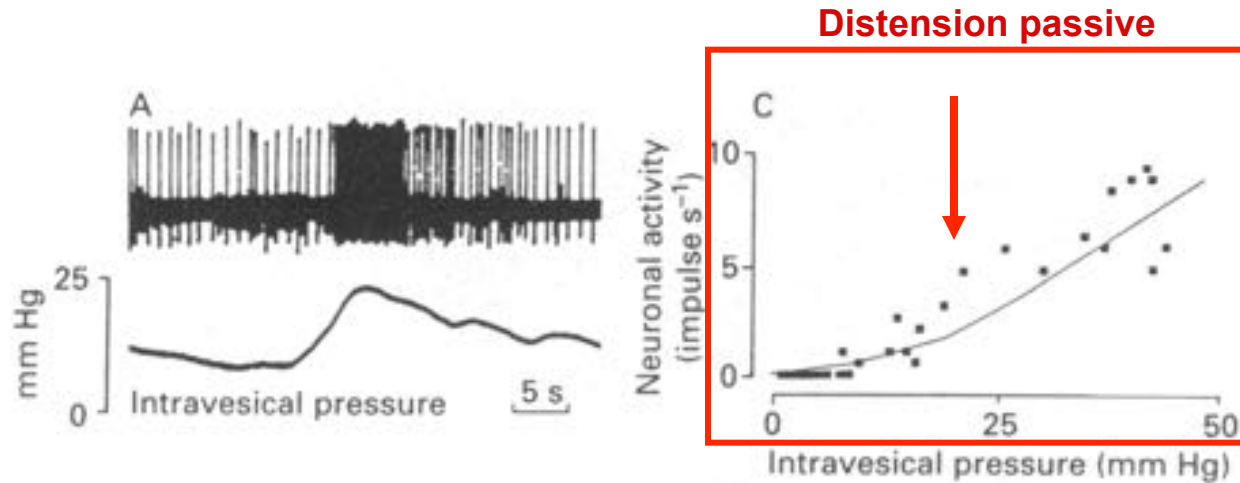
(Eldabawi, 1982, Jânig, 1986)



- > **78 %** terminaisons libres
base vésicale,
col,
jonction urétéro-vésicale.
- > gradient inverse NHG/NP

Afférents Para Σ Pelviens

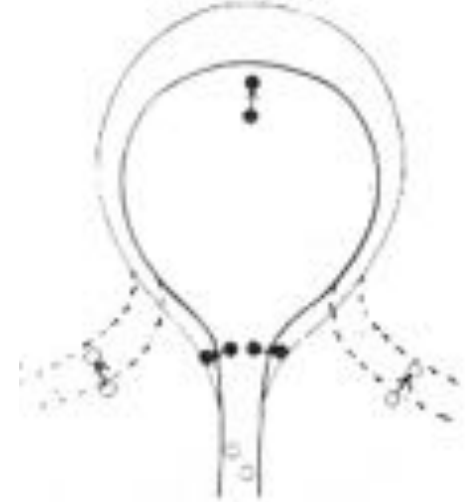
(Häbler, J Physiol, 1990)



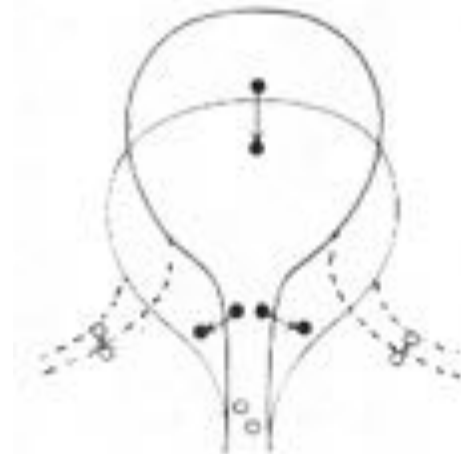
Afférents Ortho Σ Hypogastriques

- Propriétés réceptrices similaires (courbe stimulus réponse, champ récepteur)
- Terminaisons dans les ligaments périvésicaux
- Décharge résiduelle (50%) chez le chat

Distension passive

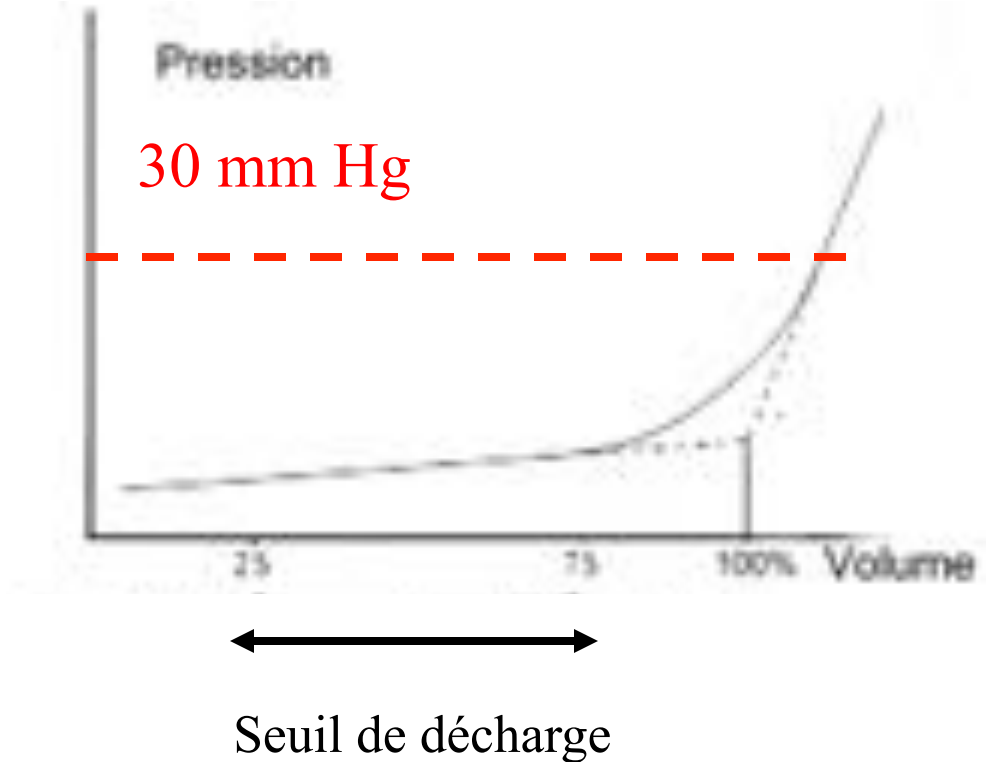


Contraction



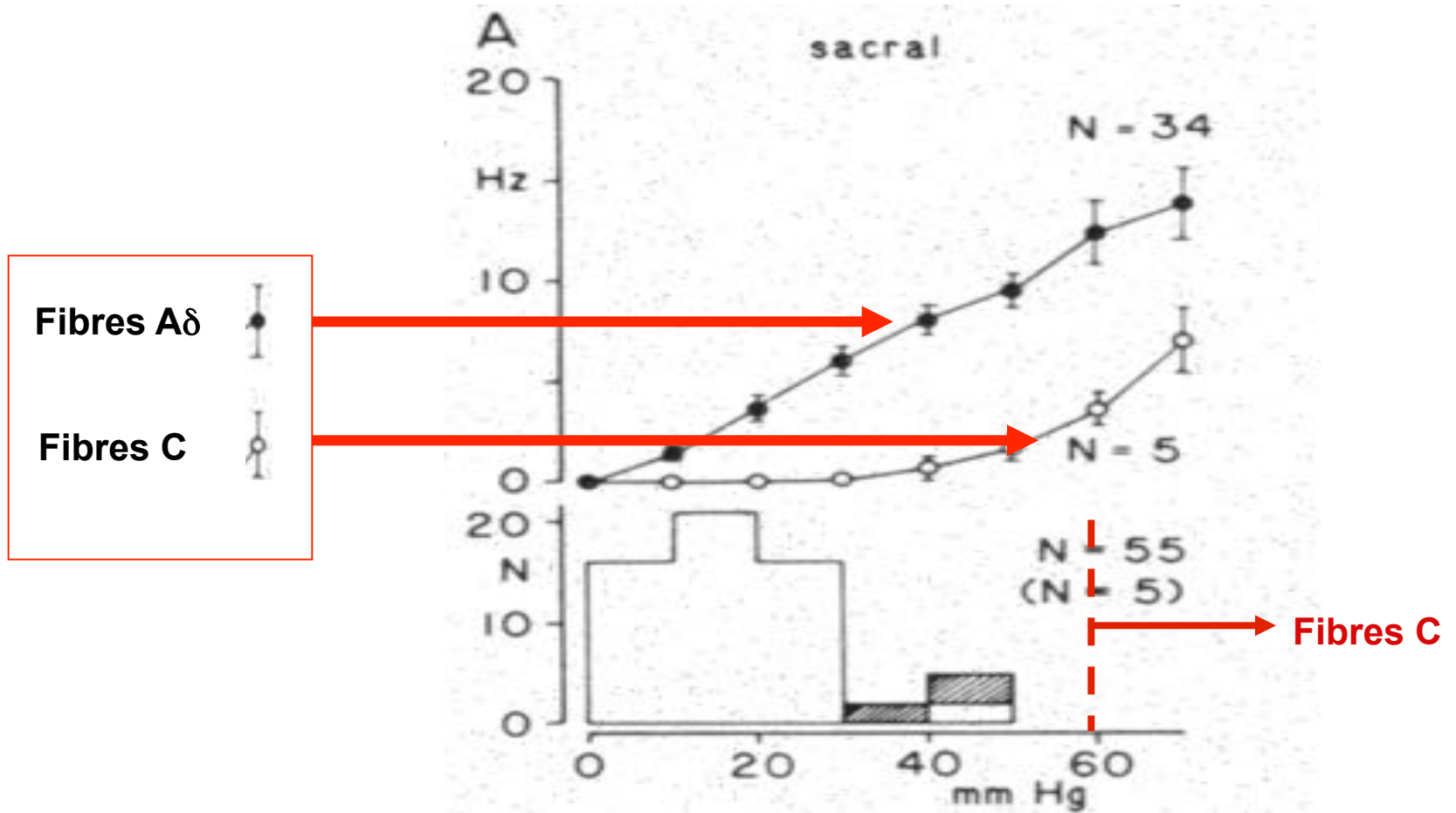
Conditions physiologiques

- Groupe homogène de récepteurs à bas seuil , de type A δ
- Issus des nerfs pelviens et hypogastriques
- Auto-entretien du réflexe mictionnel par les afférences pelviennes



Conditions de remplissage supra-physiologique

(Jänig et al, J Aut Nerv Syst)



En première synthèse

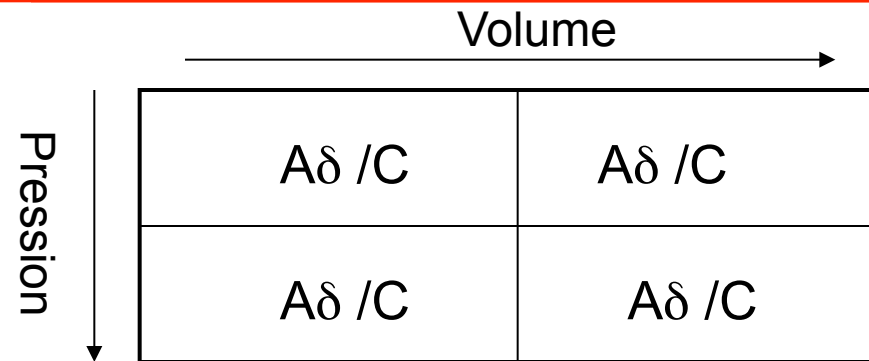
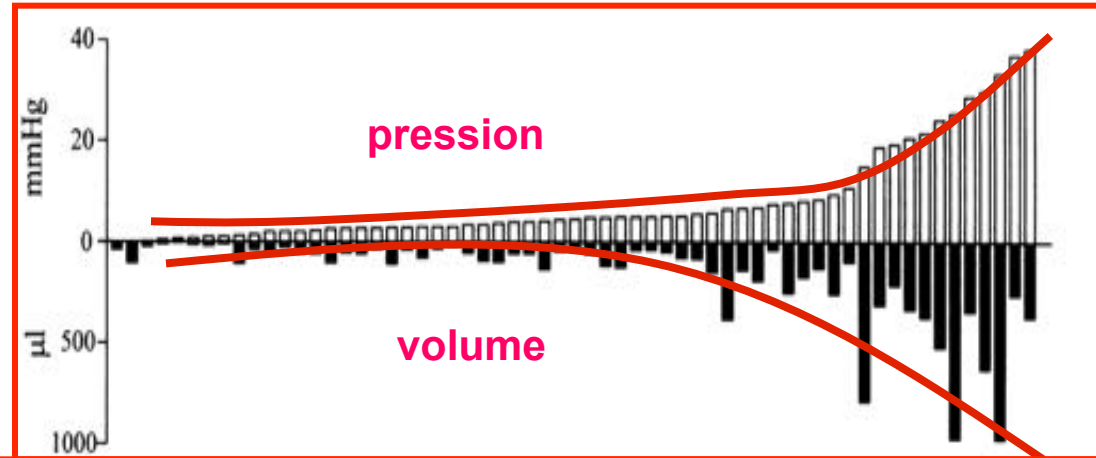
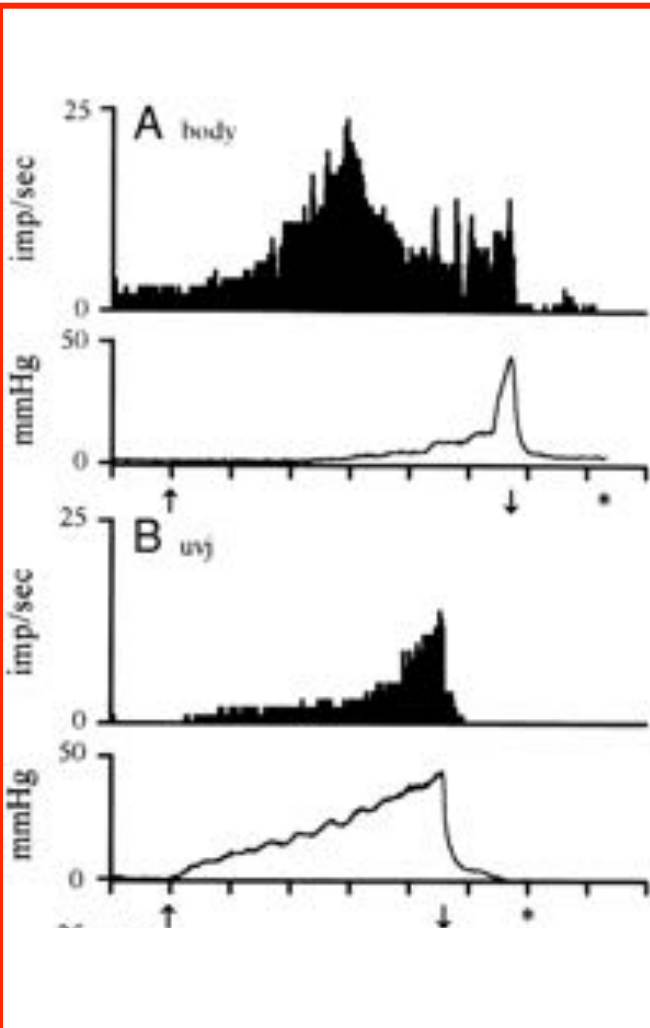
- L'innervation sensorielle de la vessie est assurée par des **mécanorécepteurs** sensibles à la distension passive et contraction du détrusor (sans codage distinctif)
- La plupart ont leur **seuil** d'activation dans une gamme de pressions qui génèrent le premier besoin chez l'homme.
- Ils sont issus des nerfs pelviens et à une moindre densité par les nerfs hypogastriques.
- Les unités de type **A δ** sont recrutées dans la gamme des pressions générant un besoin non douloureux.
- Dans la gamme des pressions générant une douleur, recrutement exclusif de **fibres C**
- **90% de « récepteurs silencieux » de type C.**

Un système trop simple...

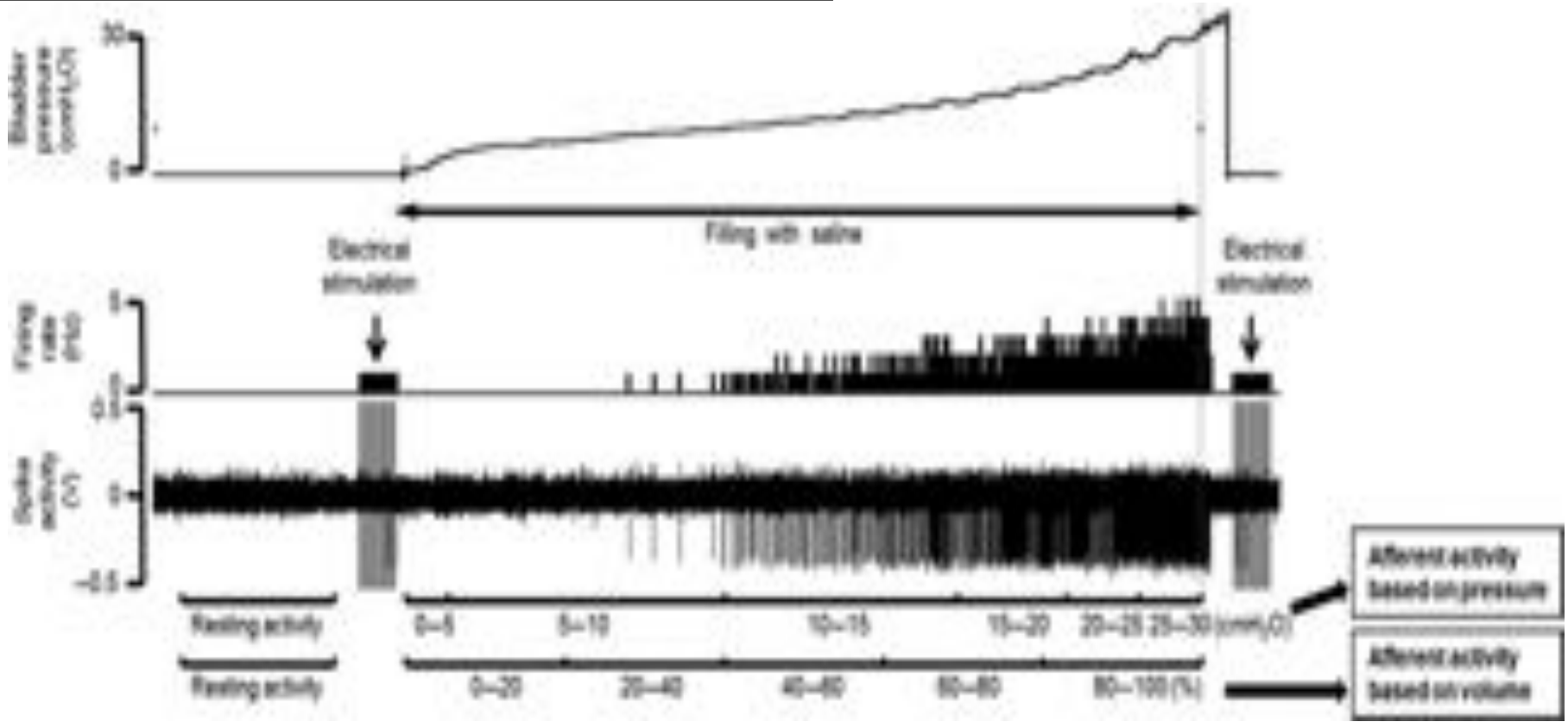
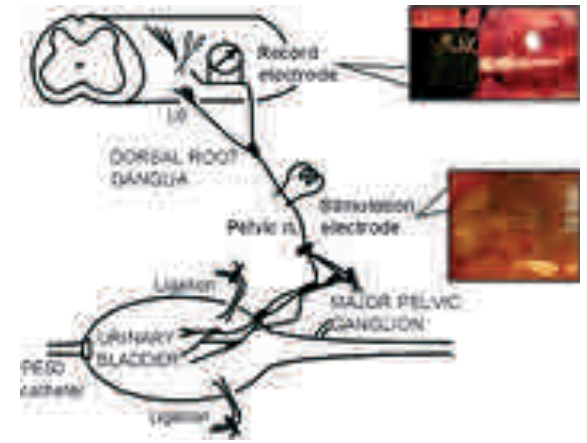
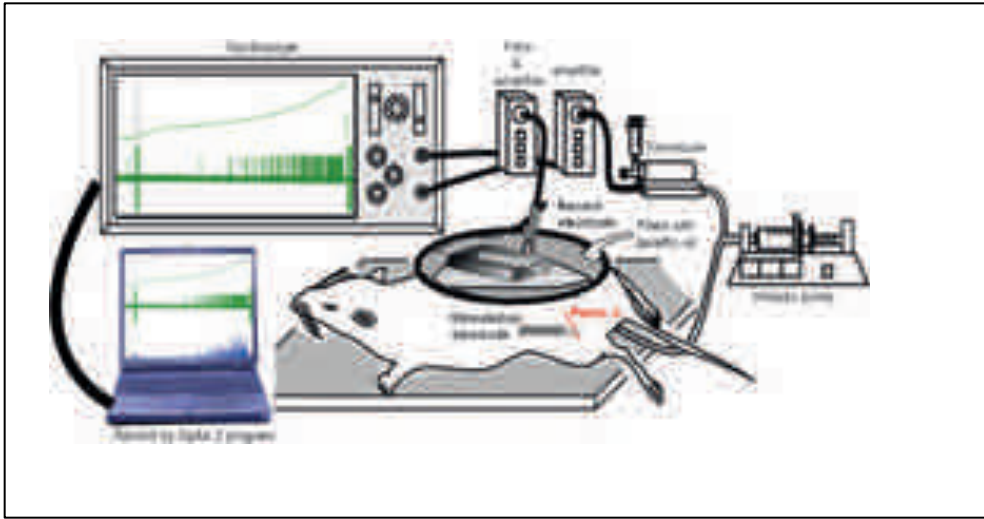
- Si le codage périphérique afférent ne différencie pas une distension passive d ' une contraction vésicale:
 - Comment le cerveau peut dissocier la sensation de plénitude vésicale d ' une contraction?
 - Pourquoi les pressions générées lors d ' une miction sont elles indolores et le deviennent lors d ' une distension passive à niveau de décharge identique des afférents périphériques?

Première notion: Certains récepteurs déchargent indépendamment d'une contraction ou d'une distension

(Shea et al, J. Neurophysiol. 2000)



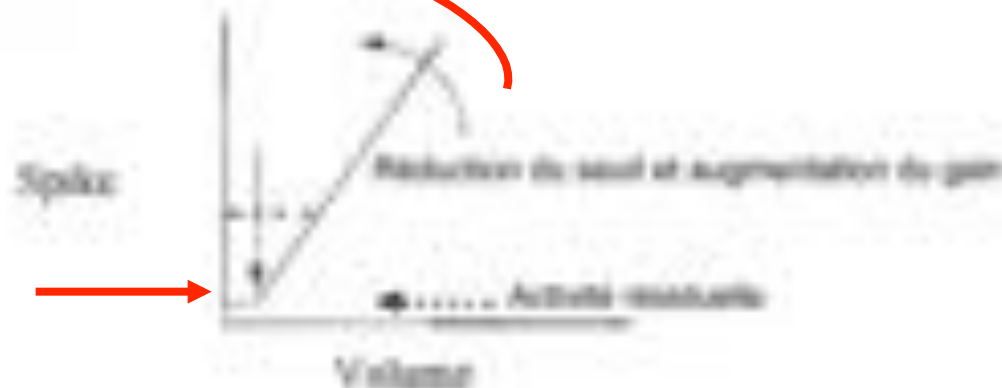
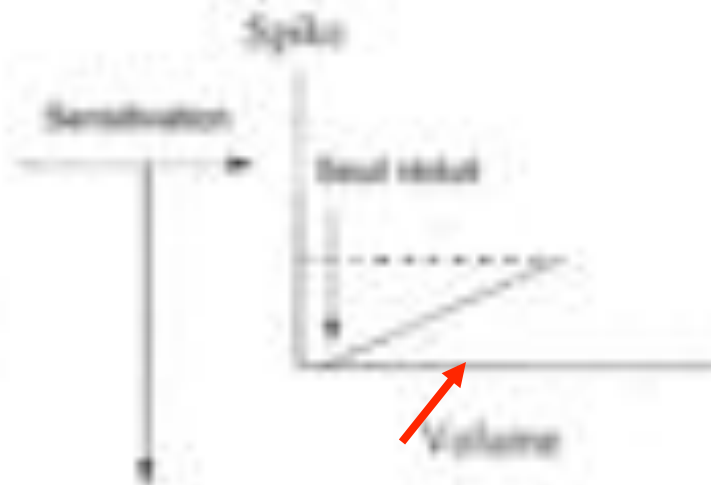
- Mécanorécepteurs sensibles au volume « en parallèle ».
- « Volorécepteurs » à haut et bas seuil.
- Distribution équivalente $A\delta / C$
- Dissociation persiste après section des racines antérieures (Mos et al, 1997)



(Aizawa, Wyndaele University Antwerp,2011)

Deuxième notion: Sensibilisation des afférents

Def : Modifications des conditions de décharge en réponse à un même stimulus



Deuxième notion: Sensibilisation des afférents

Dans des circonstances physiologiques:

- Composition de l'urine
 - » PH (4-5) (Jiang et al,1994)
 - » Osmolarité K+ (> 300 mM) (Morrison et al, 1995)
 - » Osmolalité (2000 moosmol/kg) (Deshydratation)
- Variations de la diurèse?
- Stimulations répétitives , remplissages répétés?

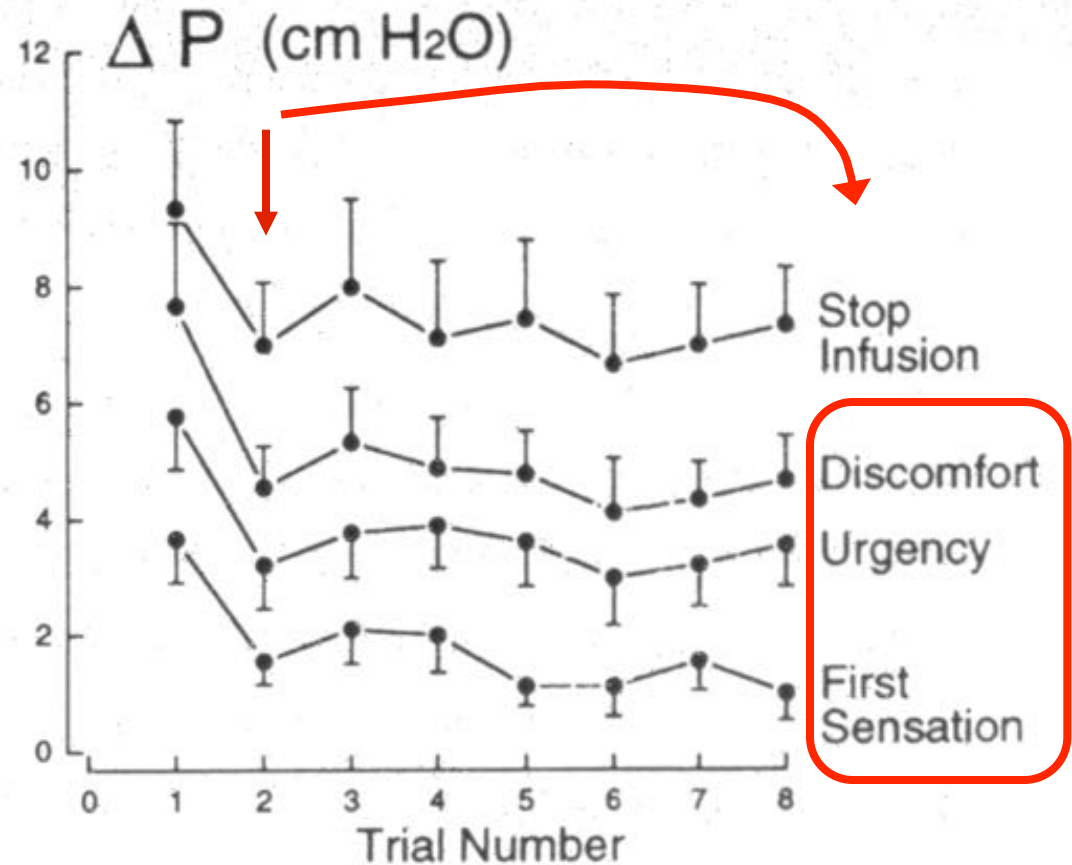
Mais aussi en condition pathologique:

- Inflammation
- Acido cétose diabétique
- Lésion neurologique

Sensibilisation des afférents: Deux conséquences...

1- Amplification du message afférent

- 10 femmes sans signes fonctionnels urinaires



« A psychophysical study of discomfort produced by repeated filling of the urinary bladder » (Ness et al, Pain 1998)

Sensibilisation des afférents: Deux conséquences...

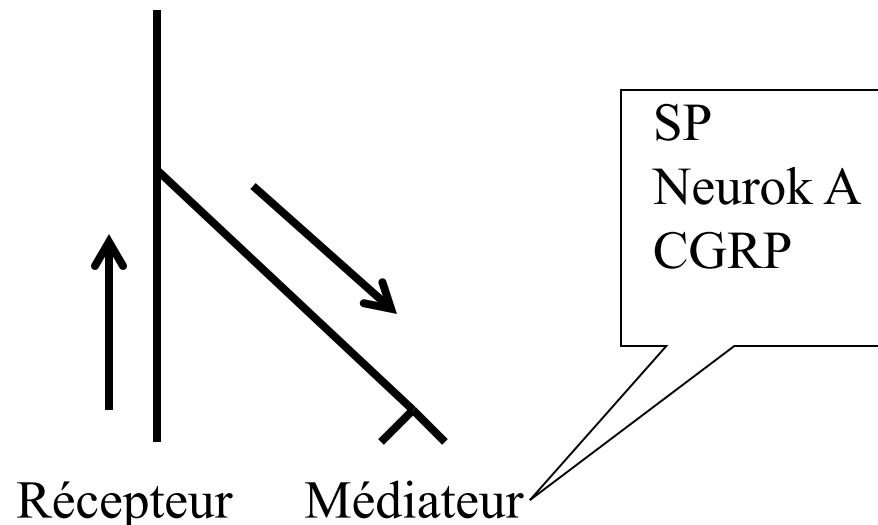
2) Induit une réponse **efférente** des afférents viscéraux

- Stimulus nociceptif \Rightarrow Fibres C à haut seuil

- » vasodilatation
- » extravasation plasmatique
- » production de mastocytes

Inflammation neurogène

- Mécanisme supposé d'un réflexe d'axone



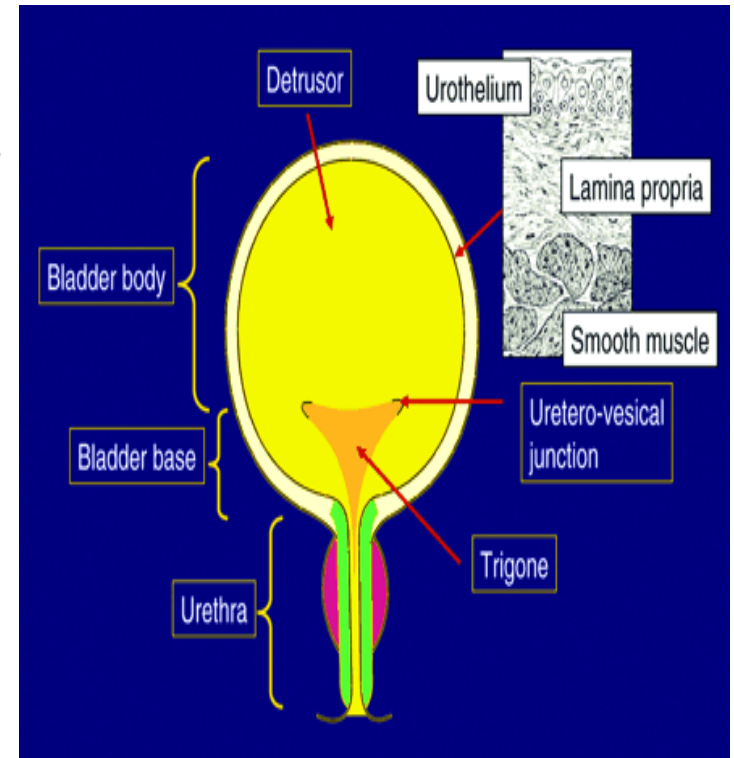
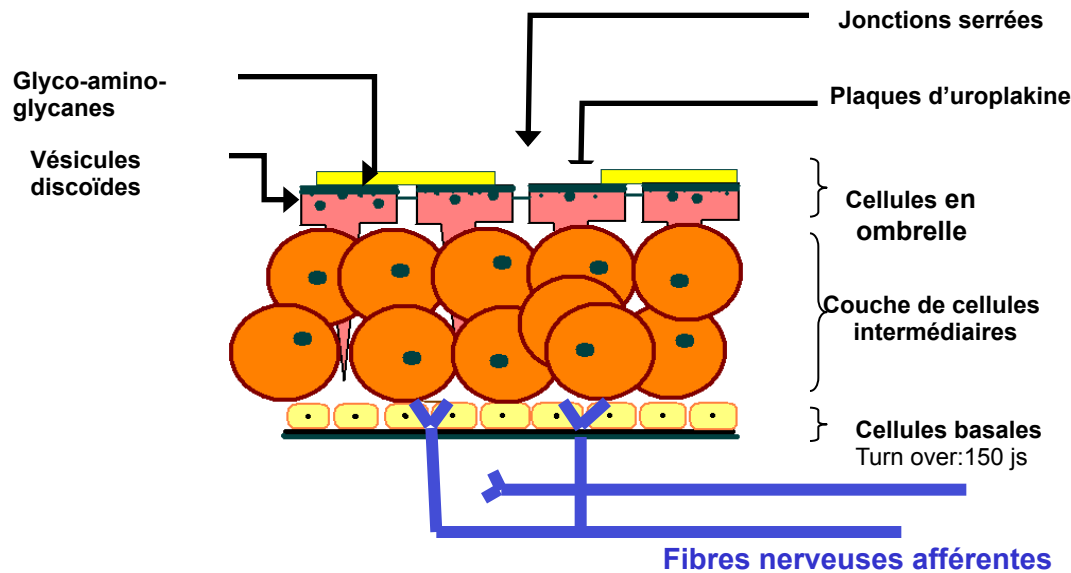
En synthèse:

- L'organisation sensorielle périphérique vésicale est sous-tendue par trois populations de nerfs afférents fonctionnellement distincts:
 - Un **contingent A δ à bas seuil** rapidement adaptable composée de 2 groupes présentant des voies de projection centrale distinctes:
 - récepteurs « en série » à haute sensibilité distension/contraction
 - récepteurs « en parallèle » à haute sensibilité volume
 - Un **contingent C à haut seuil** impliqué dans la douleur à la distension
 - Un **contingent C silencieux** « sensibilisé » dans les conditions pathologiques (inflammation, obstruction)
- Il existe une fonction autonome « décentralisée » des afférences par la mise en jeu de « réflexes périphériques » (**Sensibilisation**)

Le mécanisme de codage du volume par les nerfs afférents n'est cependant pas identifié?

Le message sensoriel périphérique ne peut être exclusivement codé par le système nerveux

Troisième notion: Le rôle de l'urothélium



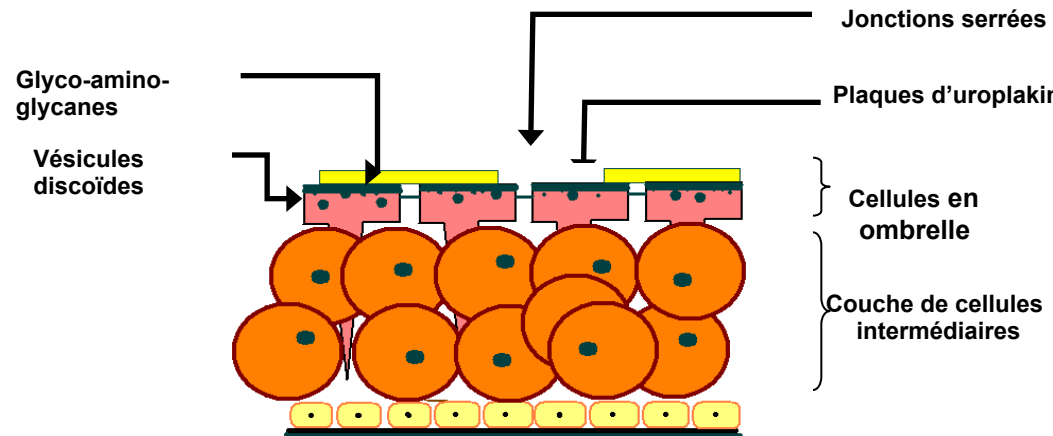
Andersson KE, 2004

Troisième notion: Le rôle de l'urothélium

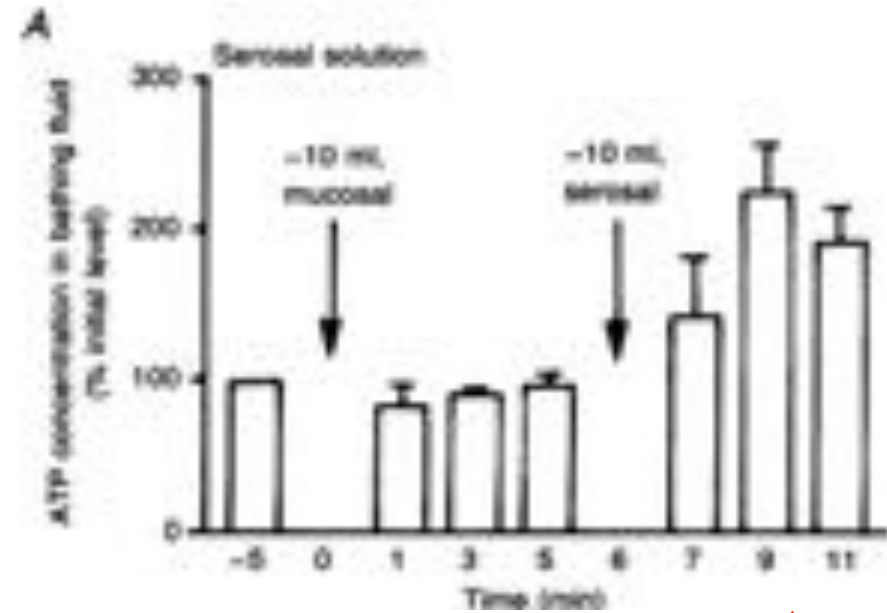
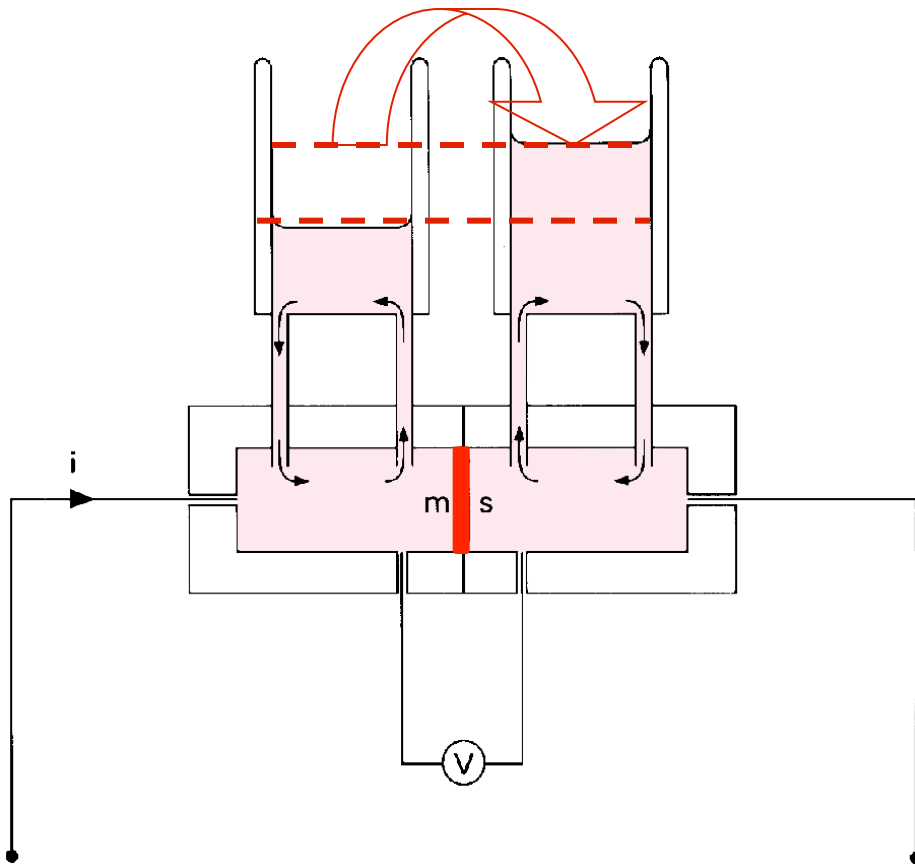
- Barrière.
- Fonction sensorielle (réception-transduction-modulation).

L'urothélium :

prévient l'entrée d'agents pathogènes, contrôle sélectivement le passage de l'eau, des ions, des solutés et des macromolécules.



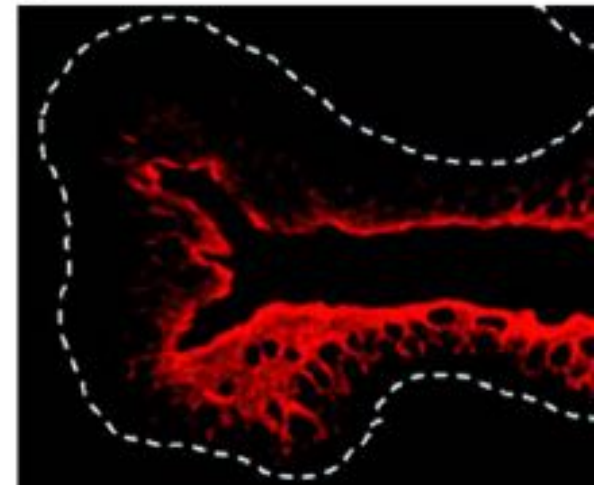
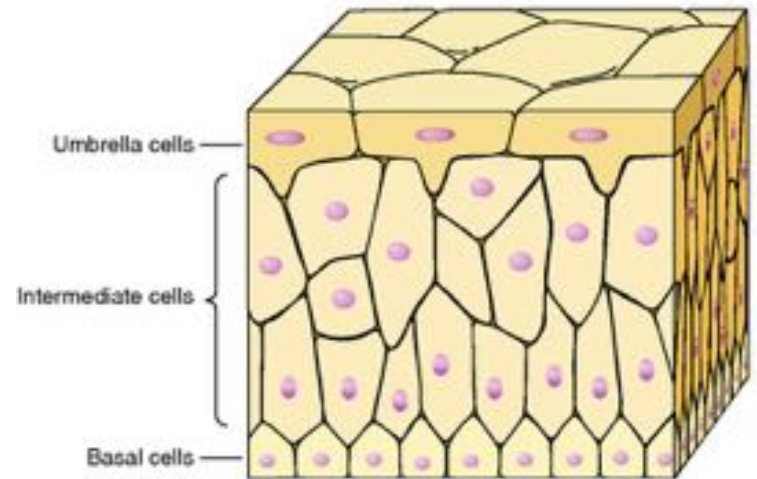
L'urothélium relargue de l'ATP en réponse à une modification de la pression hydrostatique chez le lapin



(Ferguson, J Physiol 1997)

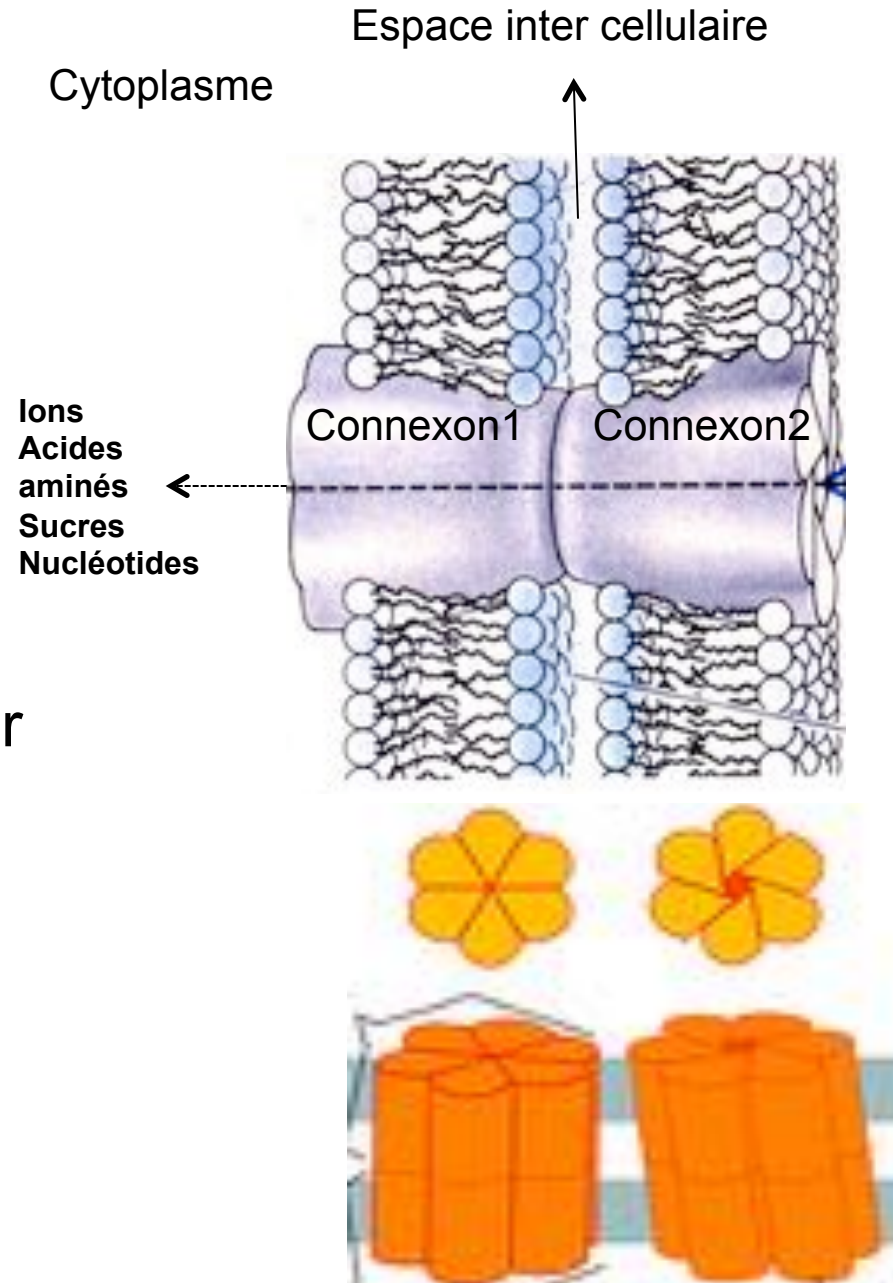
Urothélium : toutes les caractéristiques d'un épithélium

- Composé exclusivement de cellules (épithéliales) liées par des jonctions communicantes
- Polarité d'action (apical/basal)
- Attachées à une membrane basale
- Avasculaire
- Régénération par cellules couches
- Fonction:
 - Protection du milieu
 - Contrôle perméabilité cellulaire
 - Rôle sensoriel
 - Rôle sécrétoire ou glandulaire



Jonctions inter cellulaires

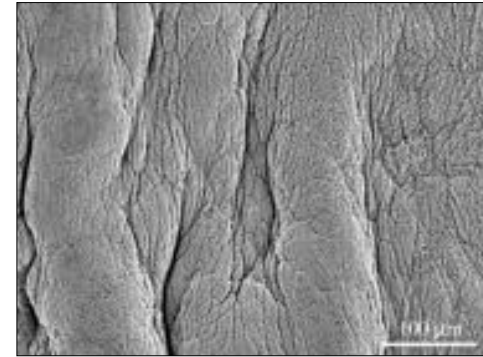
- Jonctions étroites
- Jonctions intermédiaires
- Desmosomes
- **Jonctions communicantes** (Gap junction)
- Solution de continuité inter cellulaire (< 1500 Da)
- Mécanisme actif de fermeture ouverture en réponse à \neq signaux.



Réponse de l'urothélium aux variations du volume intravésical au cours du cycle mictionnel.

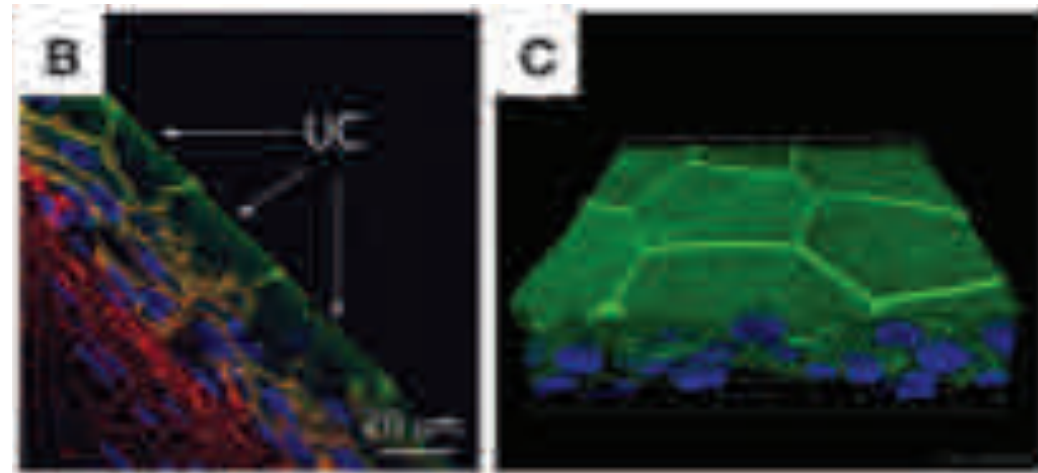
L'urothélium s'accommode aux variations de volume par deux mécanismes:

- **Déploiement passif de la surface muqueuse qui présente un aspect plissé à vessie vide.**
(Apodaca et al, 2004)



Aspect plissé de la surface muqueuse de vessie de lapin en microscopie électronique

L'ATP relargué par l'urothélium est un médiateur du trafic membranaire par un mécanisme autocrine en se fixant sur les récepteurs des cellules en ombrelle.

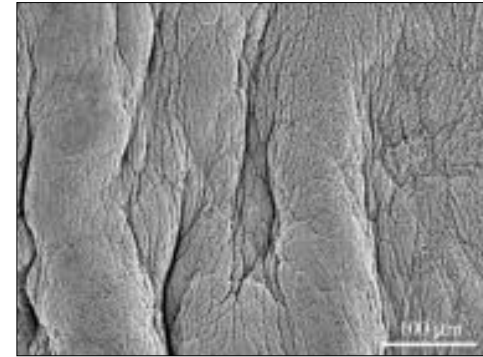


Réponse de l'urothélium aux variations du volume intravésical au cours du cycle mictionnel.

L'urothélium s'accommode aux variations de volume par deux mécanismes:

▪ Déploiement passif de la surface muqueuse qui présente un aspect plissé à vessie vide.

(Apodaca et al, 2004)

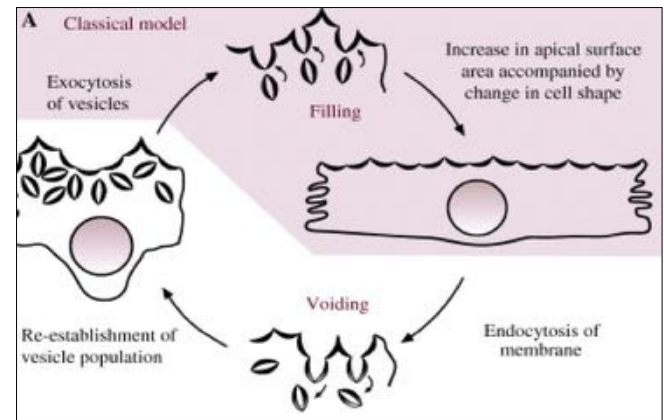


Aspect plissé de la surface muqueuse de vessie de lapin en microscopie électronique

▪ ↑ de la surface apicale des cellules ombrelles associée à l'exocytose / endocytose des vésicules sous-membranaires en réponse à l'augmentation de la pression ou à l'étirement

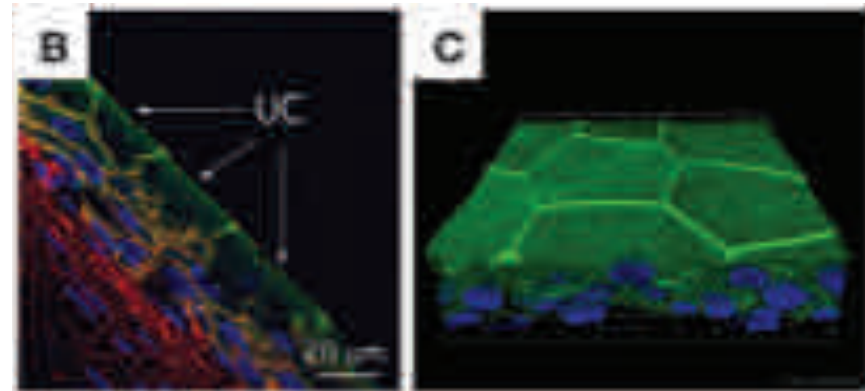
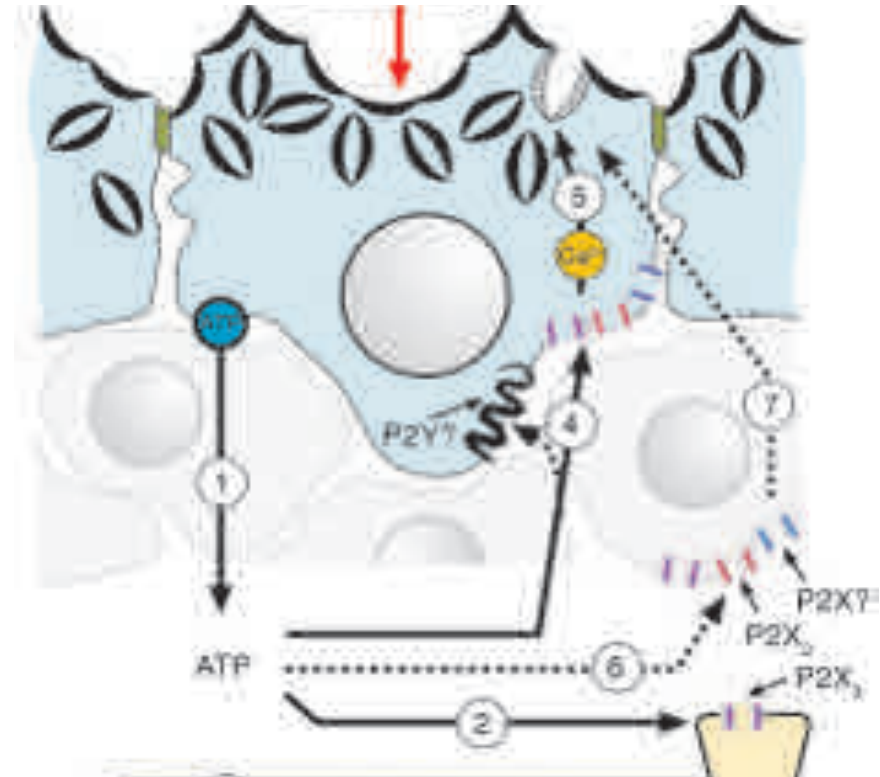
↑ Uroplakine III, rôle de l'AMPc

(Truschel et al, 2002 Wang et al, 2005)



Réponse de l'urothélium aux variations du volume intravésical au cours du cycle mictionnel.

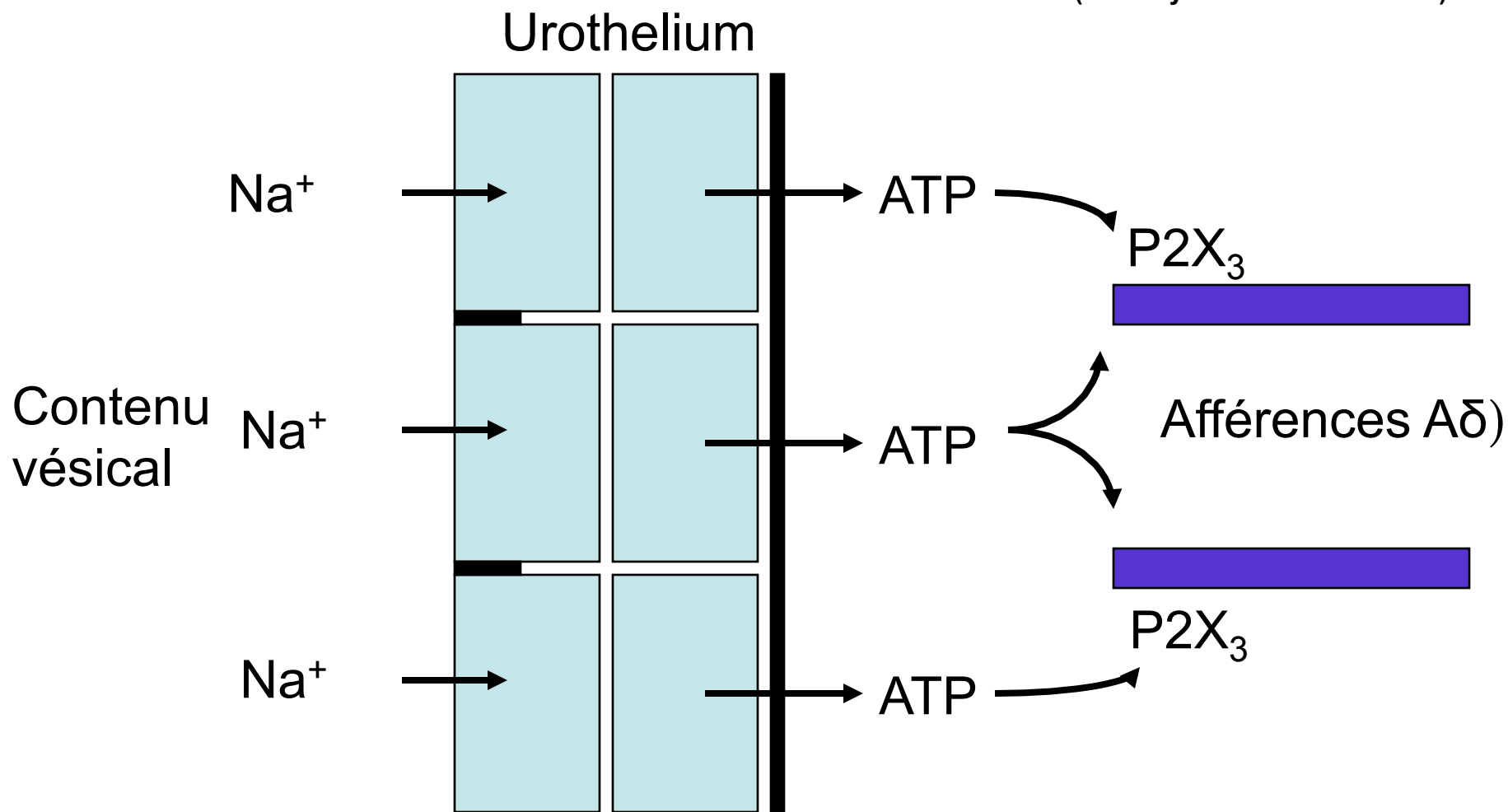
1. La pression hydrostatique stimule le relargage d'ATP par plusieurs mécanismes possibles (gap junction, canal ionique, relargage vésiculaire?)
2. L'ATP stimule les terminaisons nerveuses du sous urothélium via des récepteurs $P2X_3$ et augmenter la décharge afférente
3. La réponse est médiée vers les centres d'intégration médullaire
4. L'ATP sous muqueux se fixe également sur des récepteurs purinergiques des cellules urothéliales (surface baso latérale des cellules en ombrelle)
5. La fixation au ligand génère une augmentation du Ca intracellulaire à partir des stocks intra et extra cellulaires et activation d'une exocytose via activation de PKA
6. D'autres cibles cellulaires au niveau des couches intermédiaires et basales pour intervenir sur l'exocytose apicale, via des agents non identifiés.



(Wang et al, 2005)

Il existe bien un codage du volume par l'urothélium:
L'étirement des cellules apicales active des récepteurs
canaux Na sensibles à l'étirement

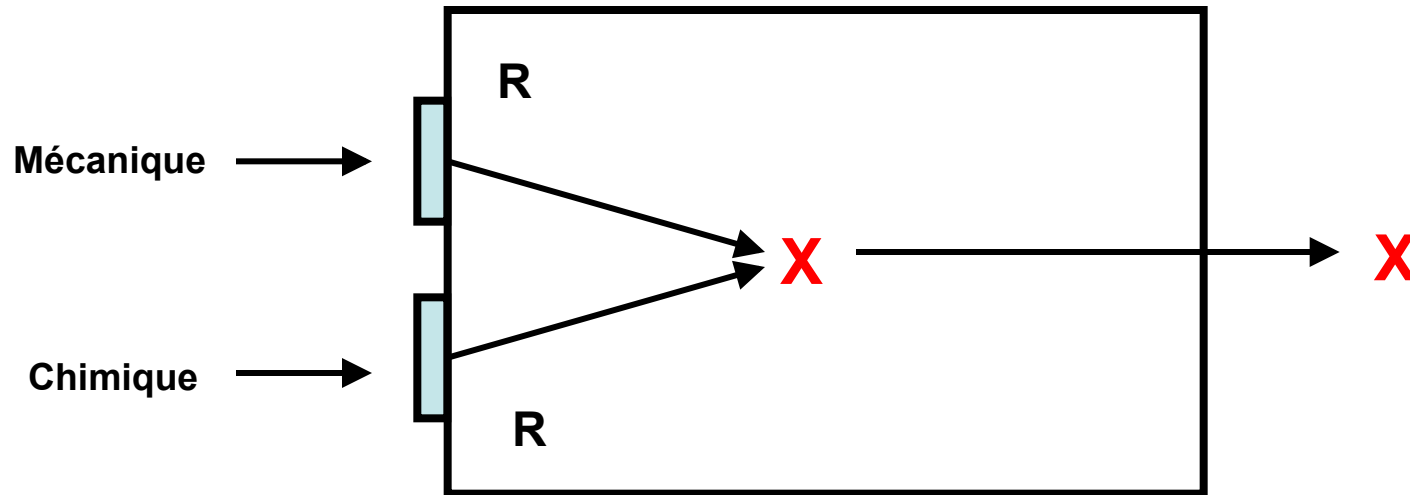
(Cockayne et al. 2000 Nature)



Fonction sensorielle de l'urothélium: transduction d'un stimulus sensoriel en signal chimique

Détection

Modulation

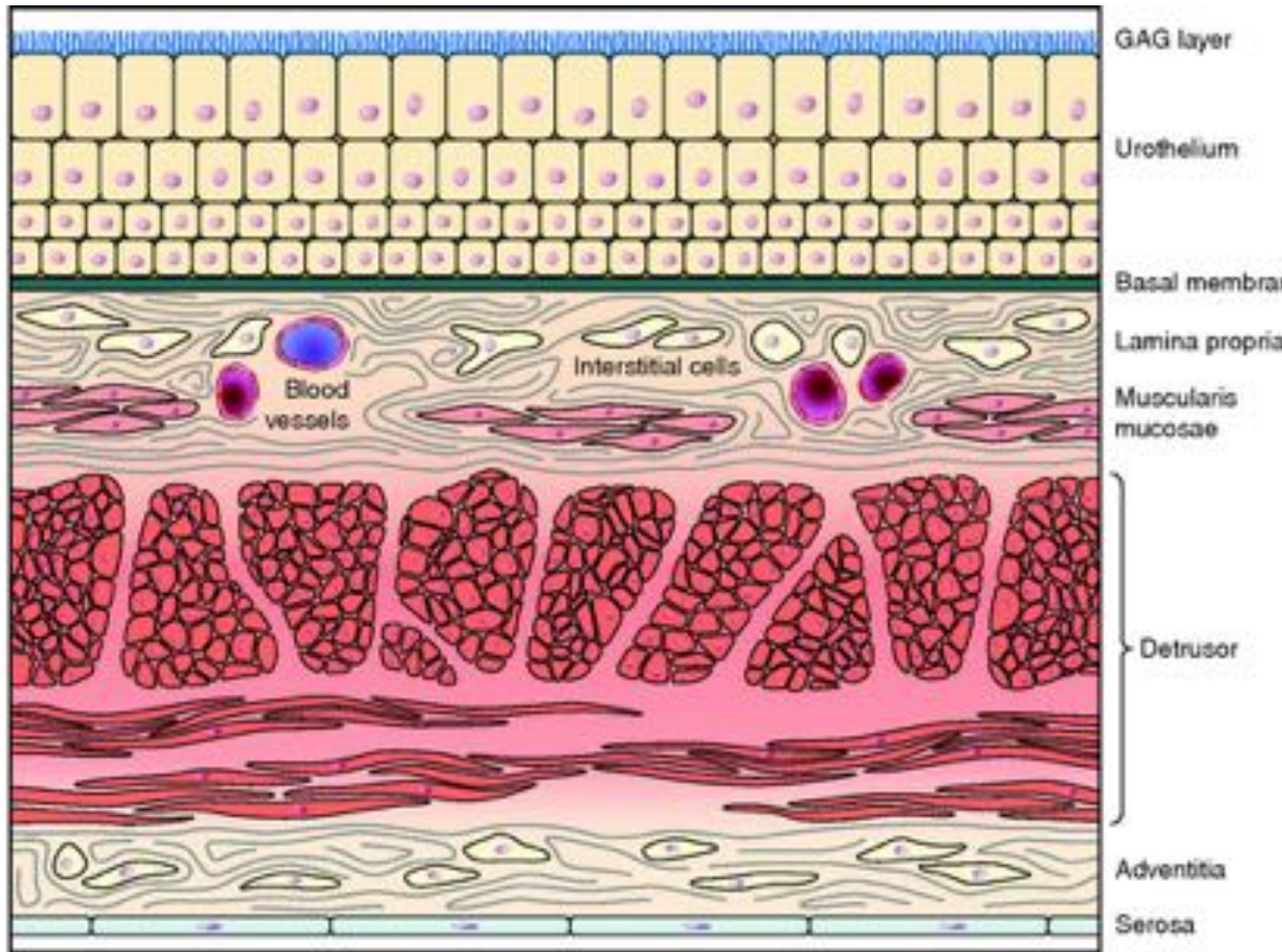


Transduction

Aspects méthodologiques(1)

Etudes in vivo

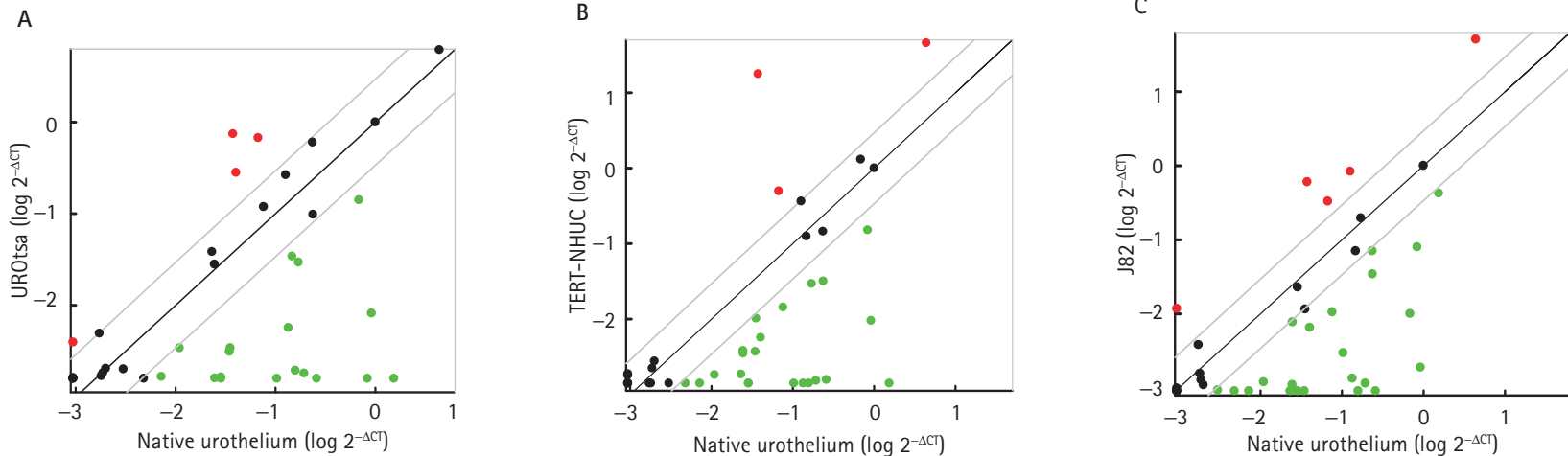
U



Aspects méthodologiques(2)

Cultures cellulaires déprivées en récepteurs??

Immunomarquage mRNA

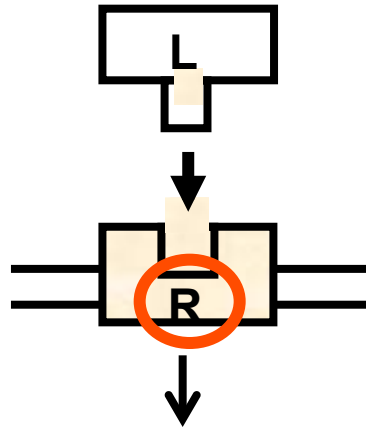


● Sous Expression

● Sur Expression

En dépit d'un marquage CK 7 , il existe une dédifférentiation pour les cellules en ombrelle, intermédiaires et de la couche basale par rapport aux cellules natives

Aspects méthodologiques(3)



Second messenger

AMPC, GMPc, DAG, IP₃, Ca⁺

Activation protéines

kinases

Effets biologiques

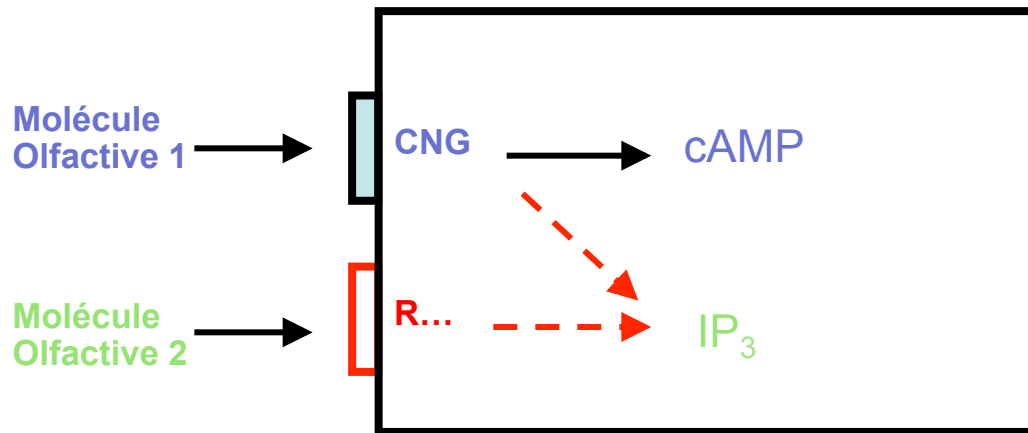
Récepteurs peuvent avoir de l'affinité pour des ligands différents

Les protéines kinases, responsables des effets biologiques peuvent différer d'une cellule à l'autre

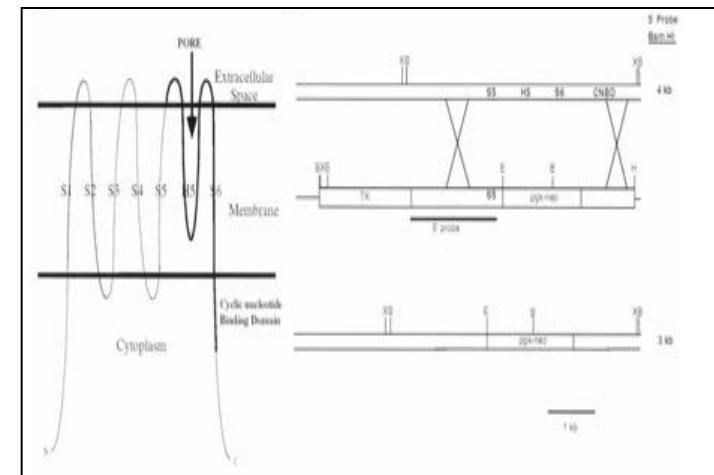
Un exemple d'analyse des mécanismes de détection/transduction épithéliale: la muqueuse olfactive

Détection?

Transduction?

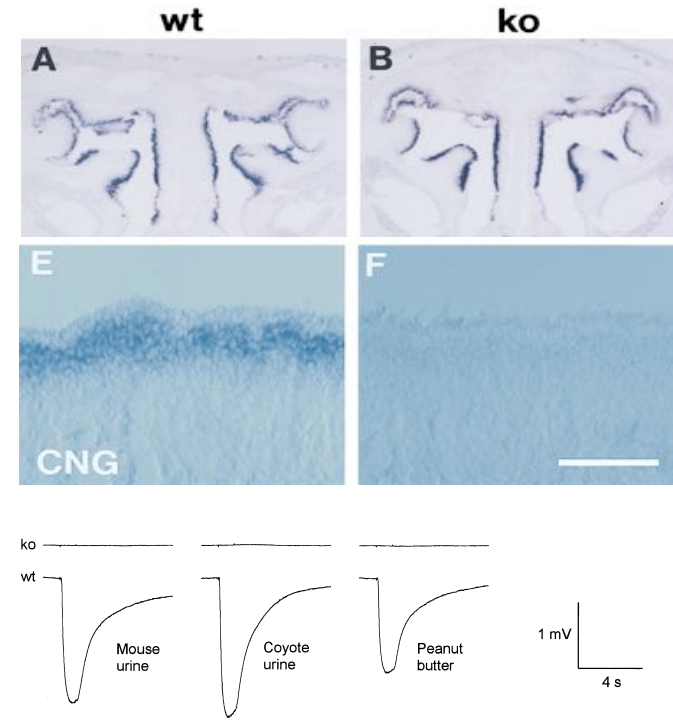
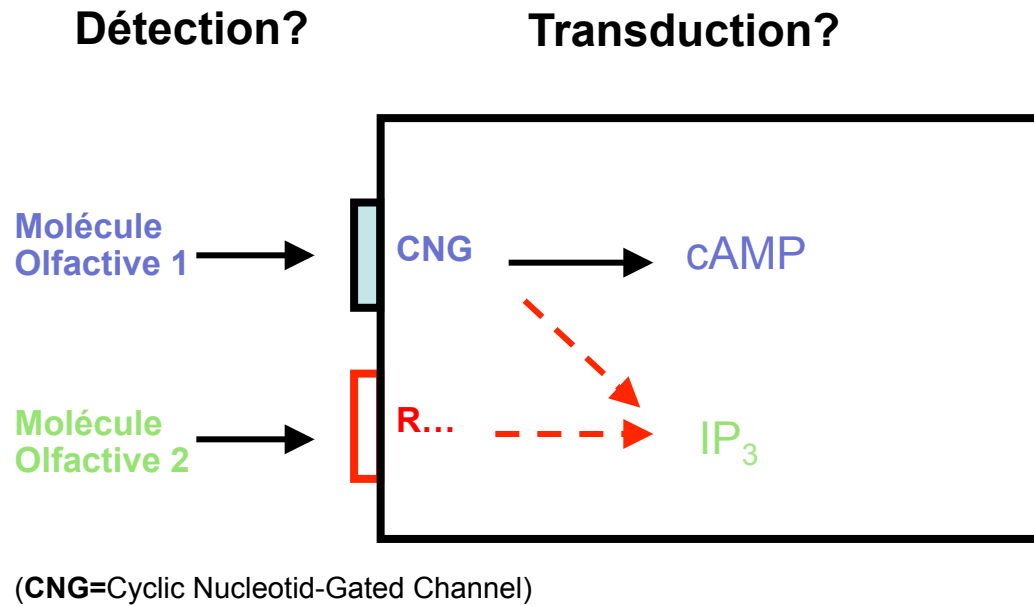


(CNG=Cyclic Nucleotid-Gated Channel)



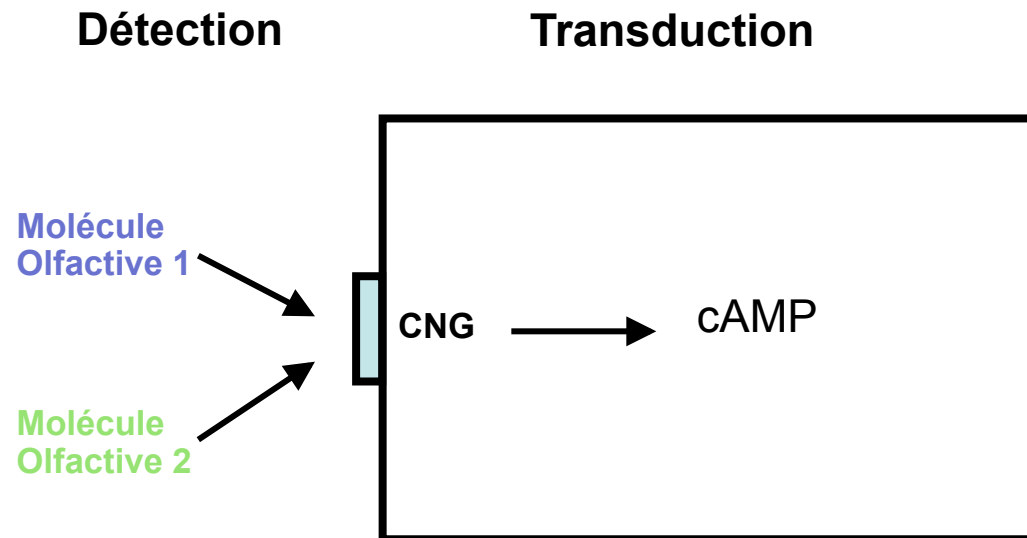
Modèle de souris KO "CNG"

Un exemple d'analyse des mécanismes de détection/transduction épithéliale: la muqueuse olfactive



(Brunet LJ et al, Neuron, 1996)

Un exemple d'analyse des mécanismes de détection/transduction épithéliale: la muqueuse olfactive



(CNG=Cyclic Nucleotid-Gated Channel)

Chez la souris, la transduction sensorielle du message olfactif est médiée par un unique récepteur CNG et le cAMP en est le seul second messenger

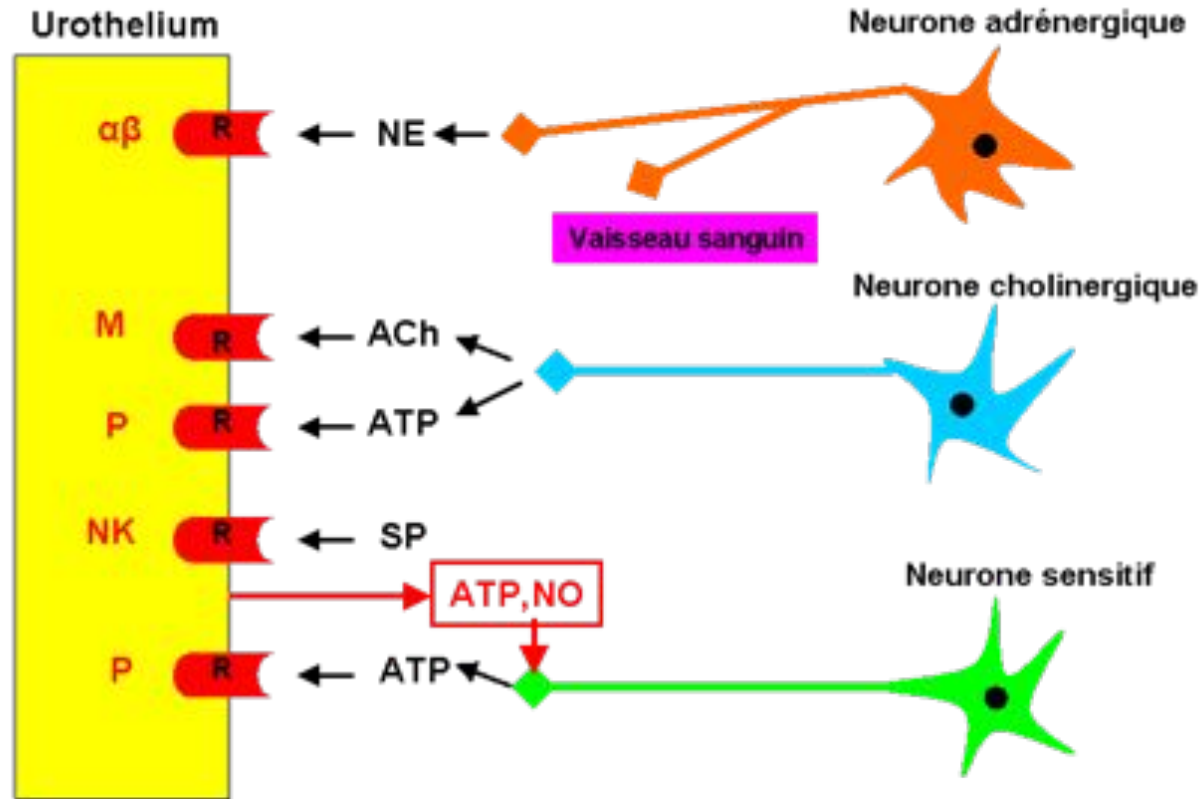
Fonction sensorielle multi modale de l'urothélium

(Birder et al ,Exp Brain Res,2006)

Stimulus	Urothélium	Neurones sensitif
Physico/chimique		
Récepteurs exprimés		
Etirement	Canaux Na amiloride- sensibleS	Canaux Na amiloride- sensibles
Chaud	TRPV1 ; TRPV2 ; TRPV4	TRPV1 ; TRPV2 ; TRPV4
Froid	TRPM8 ; TRPA1	TRPM8 ; TRPA1
H+	TRPV1	TRPV1 ; ASIC ; DRASIC
Osmolarité	TRPV4	TRPV4
Neurotransmetteurs		
Récepteurs exprimés		
ATP	P2X/P2Y	P2X/P2Y
Ach	Muscariniques	Muscariniques
Substance P	NK1 ; NK2	NK1 ; NK2 ; NK3
CGRP	CGRP	CGRP
Bradykinine	B1 ;B2	B1 ;B2
Norepinephrine	Sous Unités α/β	Sous Unités α/β
NGF	P75/trk A	P75/trk A
Neurotoxines		
Cible exprimée		
Capsaïcine / RTX	TRPV1	TRPV1
Toxine Botulique-A	SNAP-25	SNAP-25

Substances libérées par l'urothélium en réponse à la distension ou l'inflammation

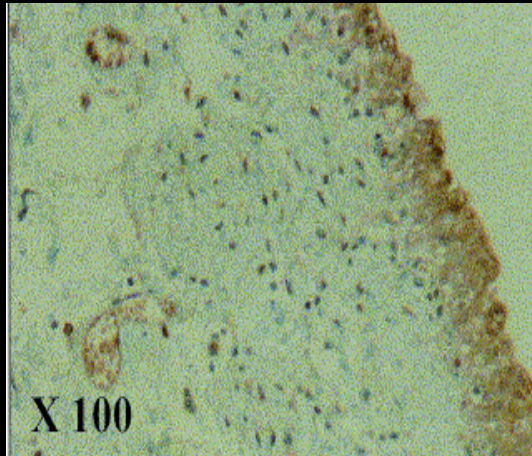
- ATP
- NO
- Acetylcholine



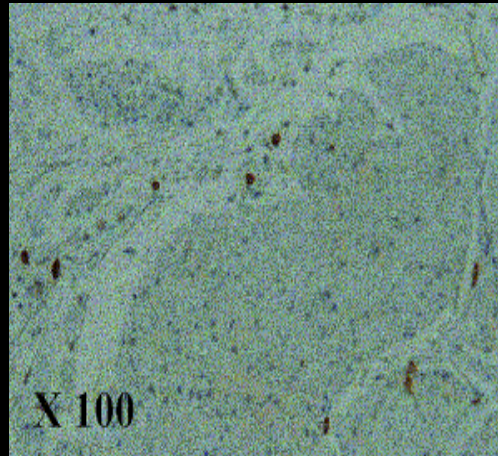
(de Groat et al 2004)

L' ACh est synthétisée et libérée par l' urothelium chez l' homme

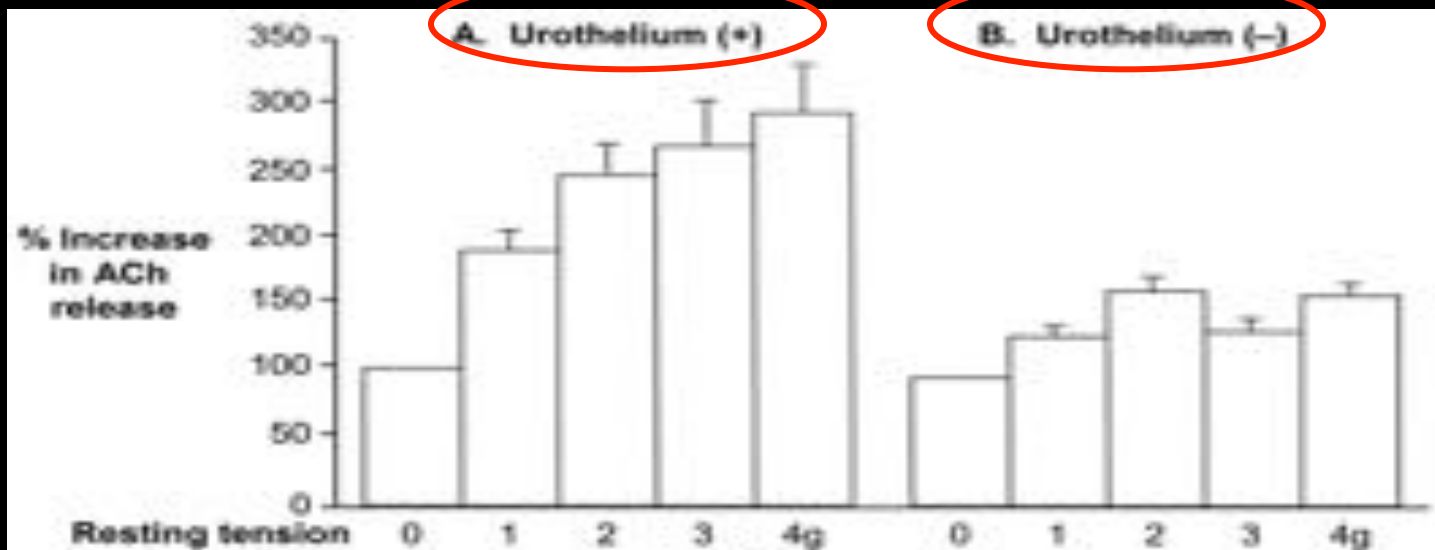
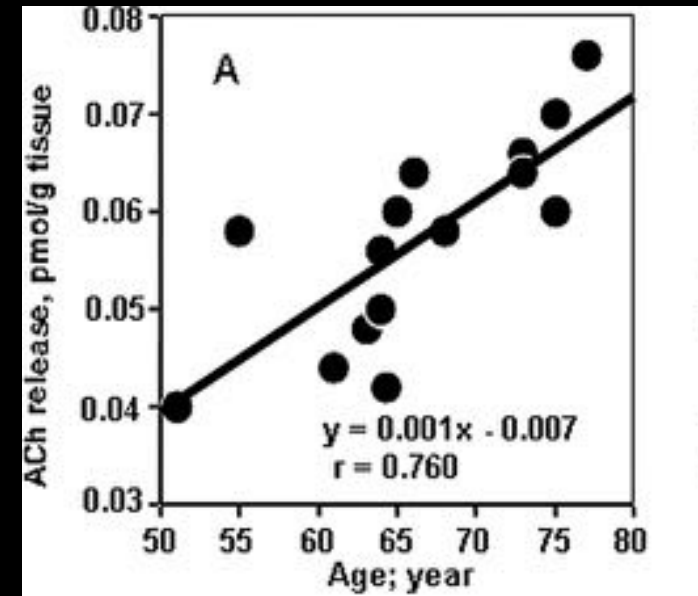
(Yoshida M, et al Urology. 2004)



Urothélium



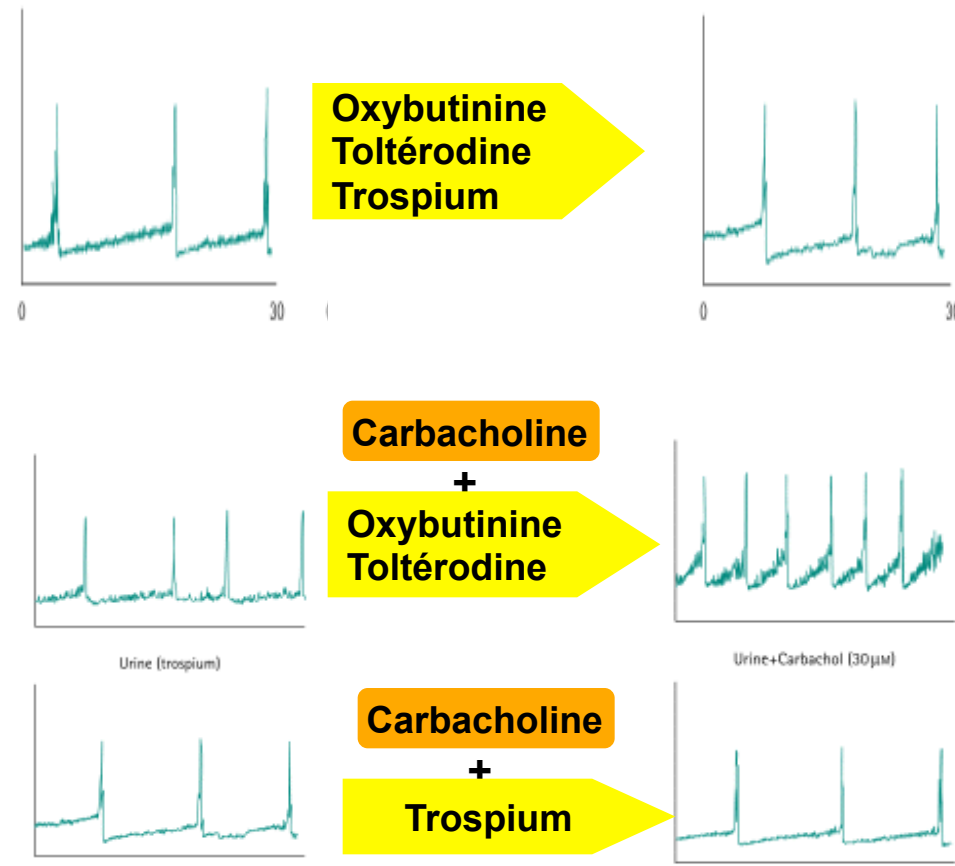
Détrusor



L'urothélium exprime des récepteurs cholinergiques

(Kim SH et al, BJU International . 2006)

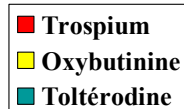
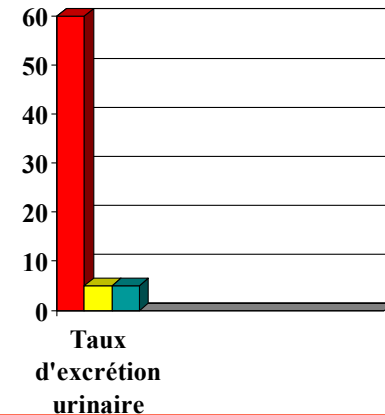
1. L'instillation endo vésicale d'urine humaine après administration orale d'anticholinergiques, n'a pas d'effet sur les paramètres manométriques du rat à l'état basal.
2. Après induction d'une hyperactivité détrusorienne par instillation préalable de carbacholine, il existe une augmentation de l'IIC et de la capacité vésicale exclusivement sous Trospium.



Signification

Trospium:

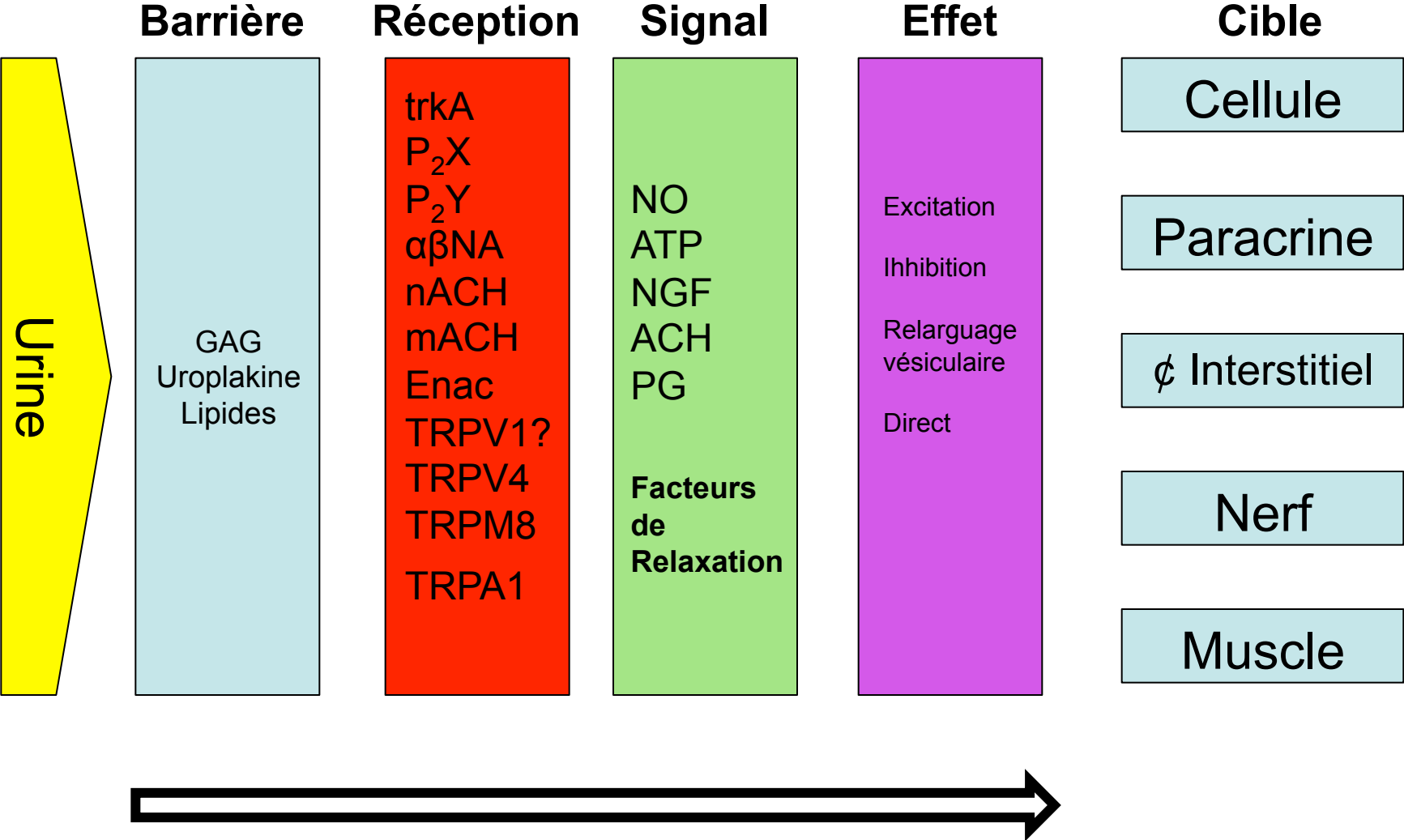
- Excrétion urinaire
- Pas de passage de la barrière hémato encéphalique
- Egale sélectivité M1-M5
- Action uniquement sur le délai intercontractile et pas sur l'amplitude de la contraction mictionnelle (muscle lisse)



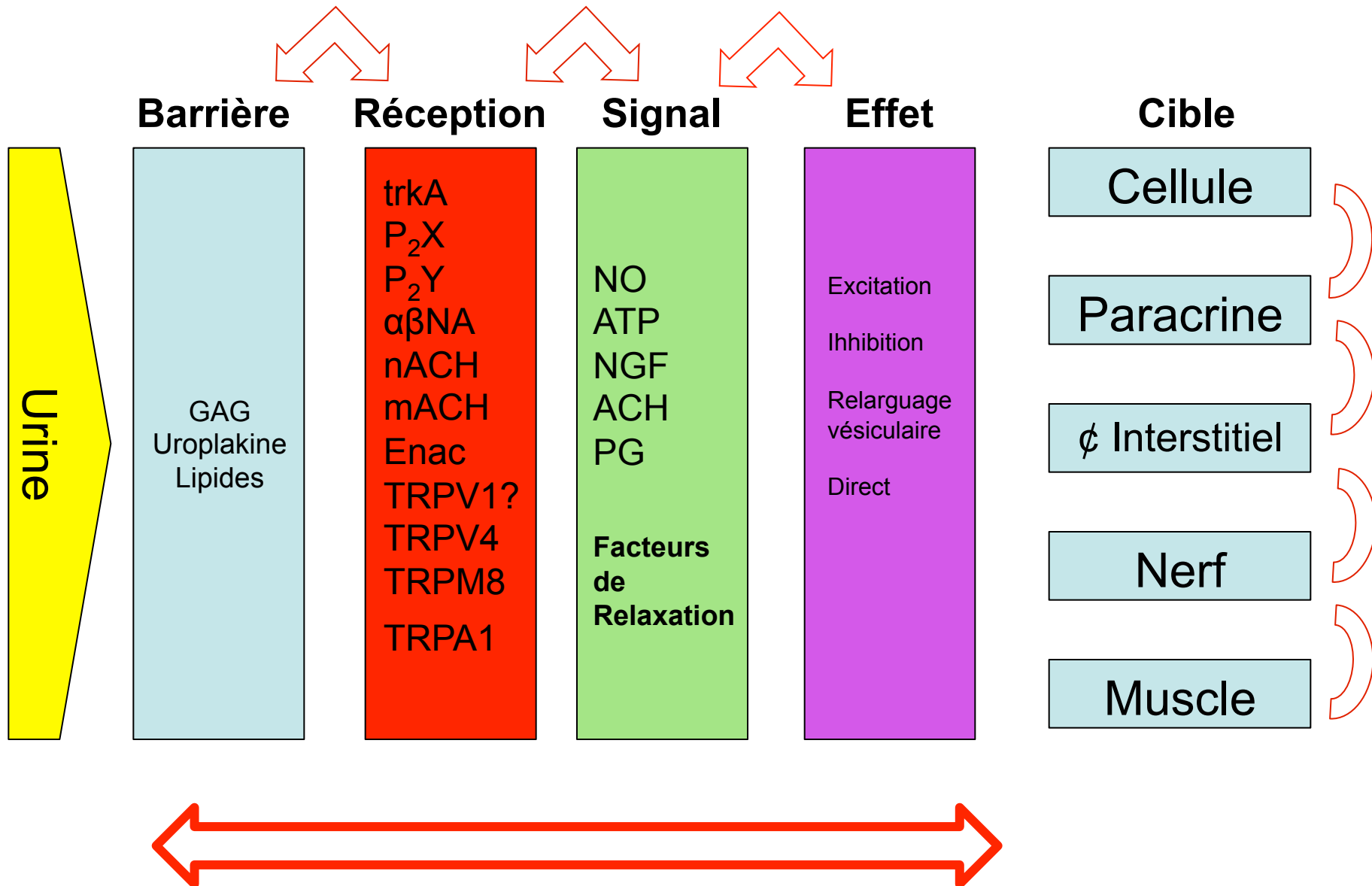
1 Le blocage sélectif des récepteurs muscariniques non musculaires (urothelium, sous urothélium, nerfs afférents) supprime l' activité détrusorienne non liée à la miction sans modifier les paramètres mictionnels.

2 Le relarguage d' ACh par l' urothélium est une cause possible de l' activité phasique non mictionnelle induite chez le rat

Le rôle de l'urothélium



Activité bi directionnelle de l'urothélium



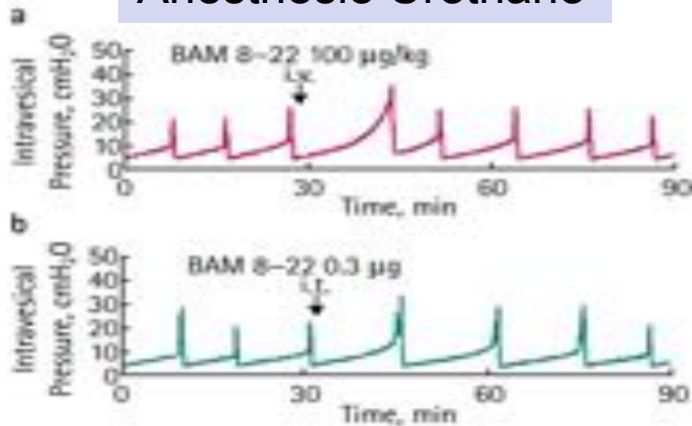
En synthèse:

- L'innervation sensorielle périphérique vésicale est sous-tendue par trois populations de nerfs fonctionnellement distincts:
 - Un contingent A δ à bas seuil rapidement adaptable composée de 2 groupes présentant des voies de projection centrale distinctes:
 - récepteurs « en série » à haute sensibilité distension/contraction
 - récepteurs « en parallèle » à haute sensibilité volume
 - Un contingent C à haut seuil impliqué dans la douleur à la distension(sommation temporelle)
 - Un contingent C silencieux « sensitisé » dans les conditions pathologiques(inflammation,obstruction) (sommation spatiale)
- Fonction autonome « décentralisée » des afférences par la mise en jeu de « réflexes périphériques »
- L'urothélium représente une **extension du système nerveux afférent**:
 - est en mesure de détecter un stimulus
 - d'exprimer différents neurotransmetteurs et peptides (fonction efférente)
 - d'exprimer les différents récepteurs pour ces transmetteurs et moduler sa réponse

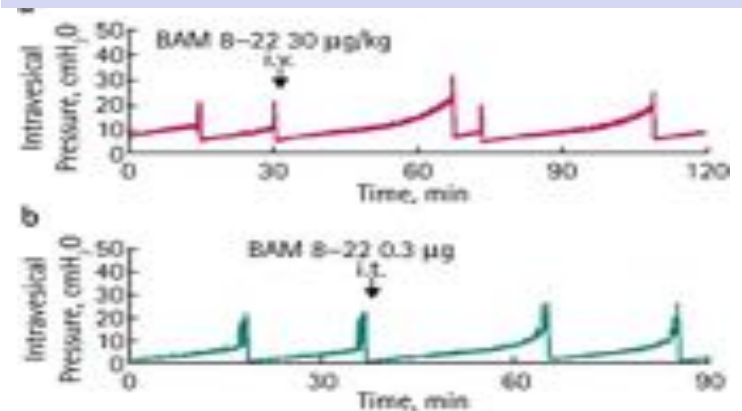
L'ensemble de ces mécanismes physiologiques assurés par l'innervation afférente et l'urothélium rend bien compte d'une modulation de la décharge afférente dans sa modalité temporelle. Existe-t-il un substrat pour une synchronisation spatiale de la décharge afférente?

Récepteurs de Neurones Sensoriels Spécifiques (SNRS)

Anesthésie Urethane



Anesthésie Urethane +Capsaicine



BAM 8-22 (Bovine Adrenal Medulla)= agoniste rSNRS1 (nociception?)

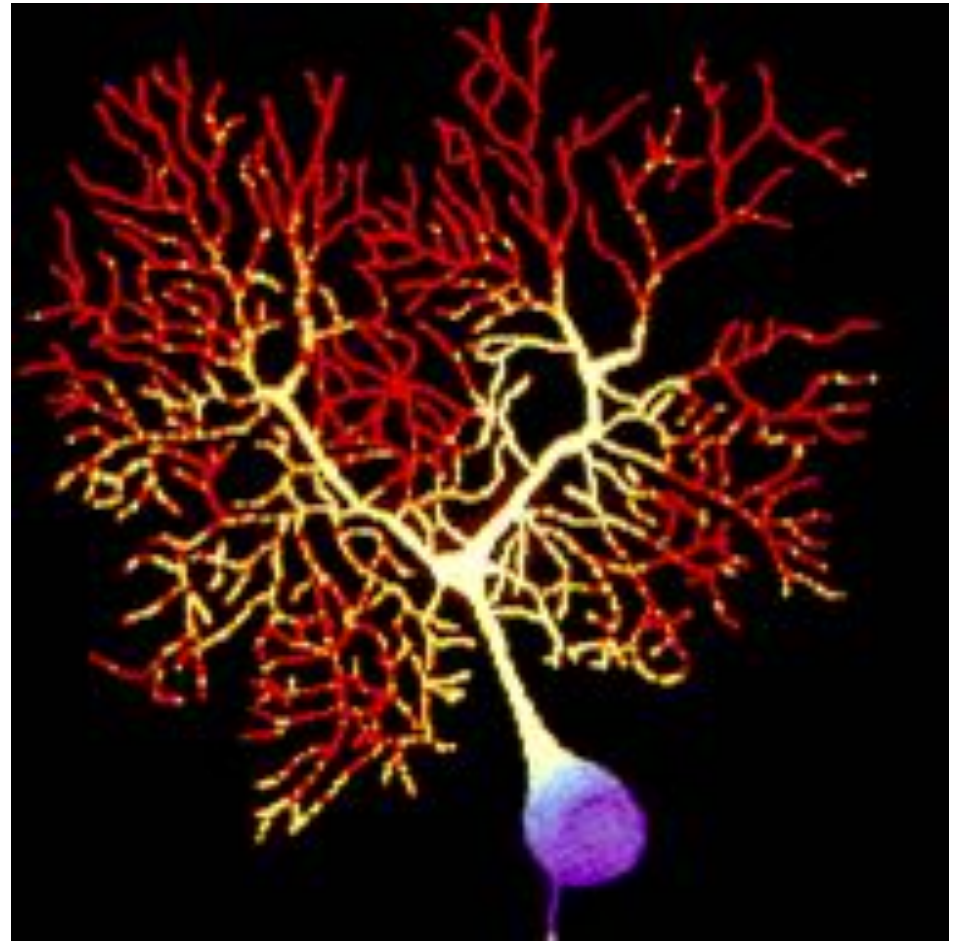
Effet inhibiteur dose dépendant sur le réflexe mictionnel

- Effet distinct de la capsaïcine, opioïdes
- Neurones localisés Ggs Post (homme)
- 50% fixent les TRPV1

Une fonction pace maker de l'urothélium?

Mesure de la concentration de Ca intracellulaire par un indicateur fluorescent (fura-2)

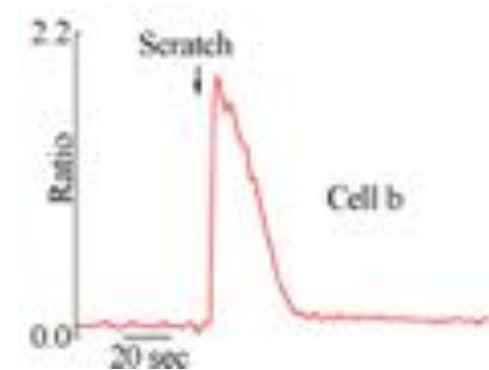
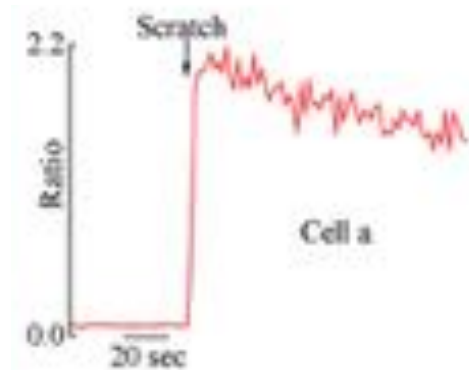
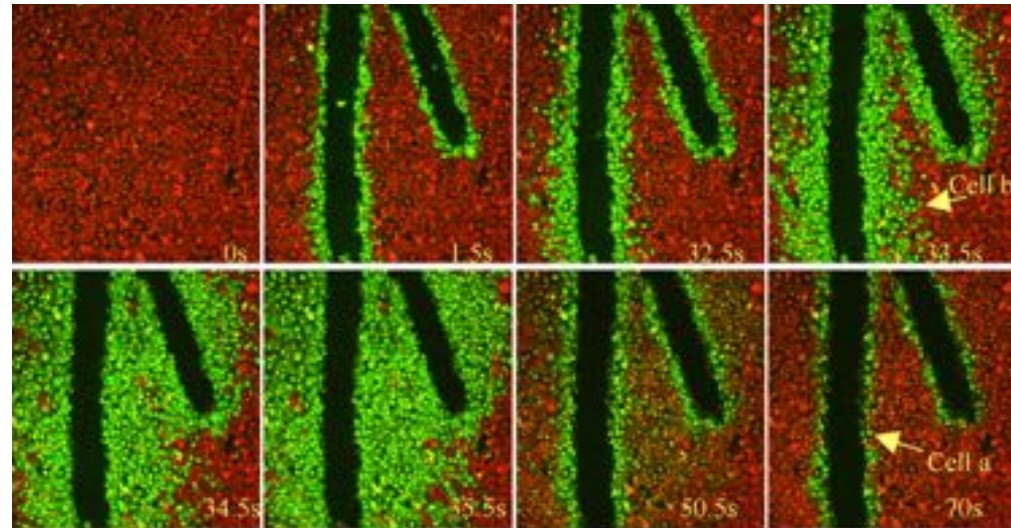
- Le Ca^{++} agit comme un messenger intra et intercellulaire de plusieurs réponses cellulaires et tissulaires
- Rôle central du Ca^{++} dans la réponse aux agressions tissulaires et les processus de mécano transduction



Une fonction pace maker de l'urothélium?

Calcium intra cellulaire comme second messenger coordonnant la réponse de l'urothélium à une stimulation

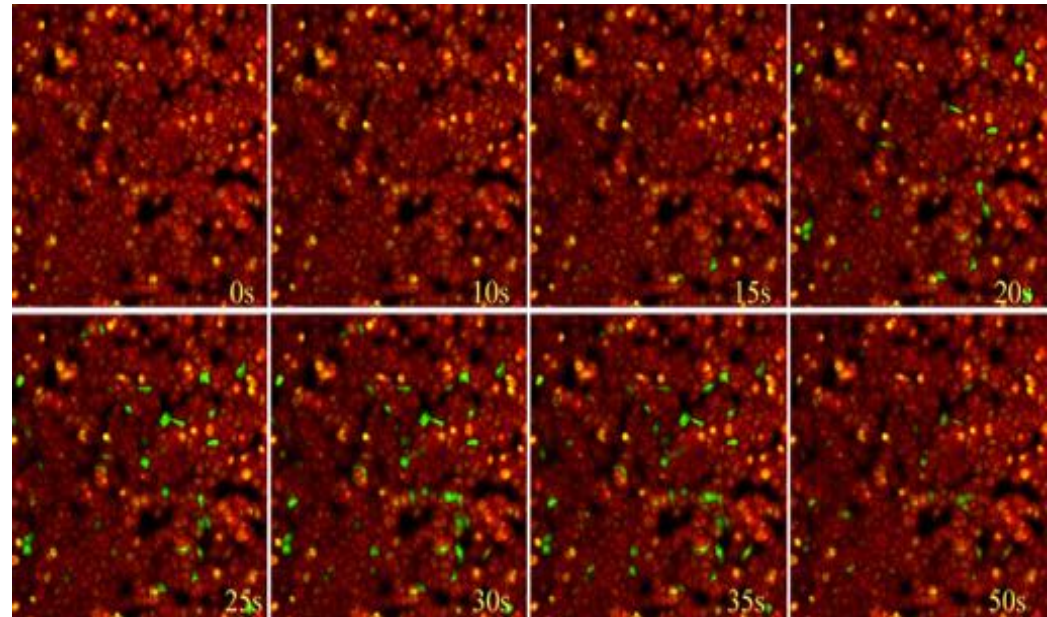
- Mesure de la concentration intra cellulaire de Ca par indicateur fluorescent fluo4-AM
- Monocouche cellulaire d'urothélium, blessure mécanique
- Gradient spatiat et temporel de mobilisation du Ca IC
- Cette mobilisation est aussi activée en réponse à une pression ou étirement
- Elle est sous tendue par des facteurs diffusibles
- l'ATP est un des facteurs diffusibles identifiés via l'activation de récepteurs IP_3



Une fonction pace maker de l'urothélium?

Calcium intra cellulaire comme second messenger coordonnant la réponse de l'urothélium à une stimulation

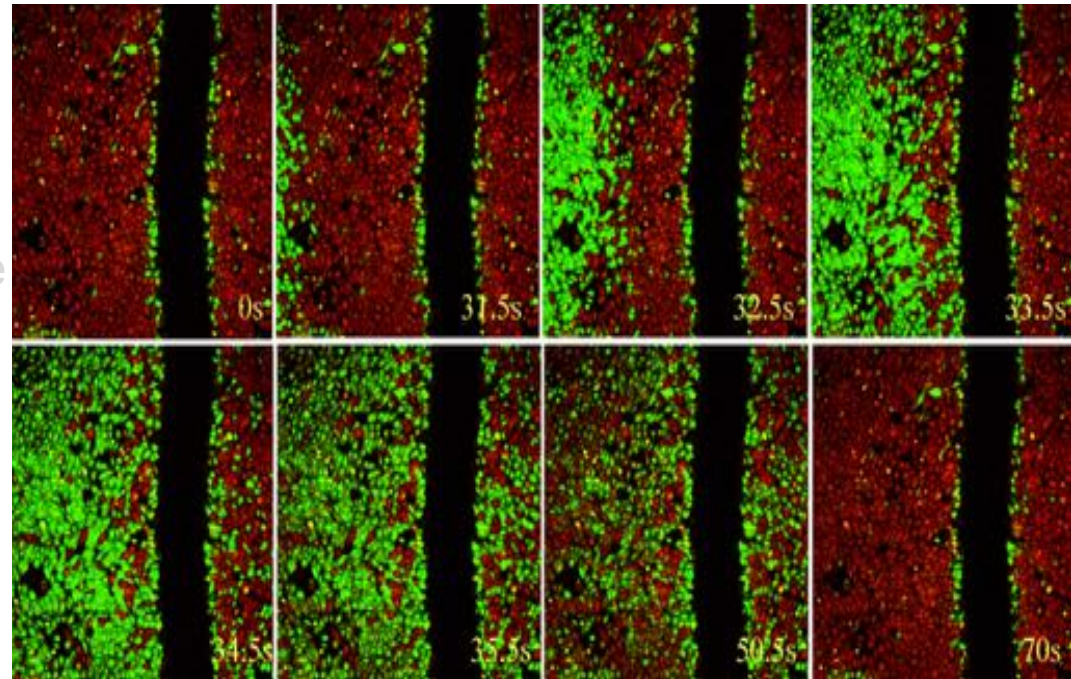
- Mesure de la concentration intra cellulaire de Ca par indicateur fluorescent fluo4-AM
- Monocouche cellulaire d'urothélium, blessure mécanique
- Gradient spatiat et temporel de mobilisation du Ca IC
- Cette mobilisation est aussi activée en réponse à une pression ou étirement
- Elle est sous tendue par des facteurs diffusibles
- l'ATP est un des facteurs diffusibles identifiés via l'activation de récepteurs IP_3



Une fonction pace maker de l'urothélium?

Calcium intra cellulaire comme second messenger coordonnant la réponse de l'urothélium à une stimulation

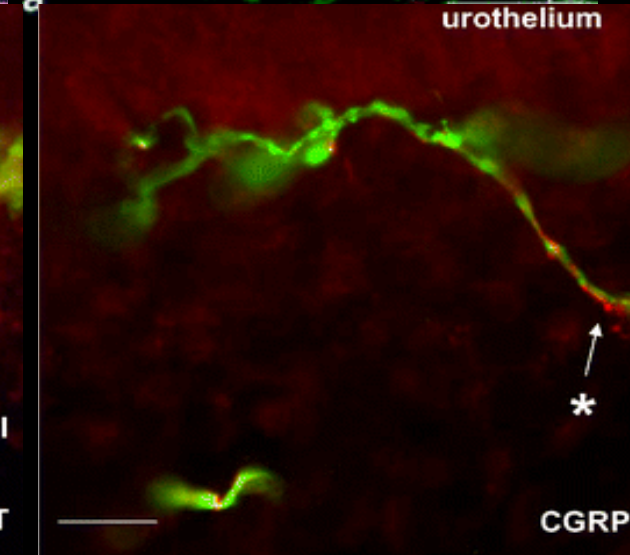
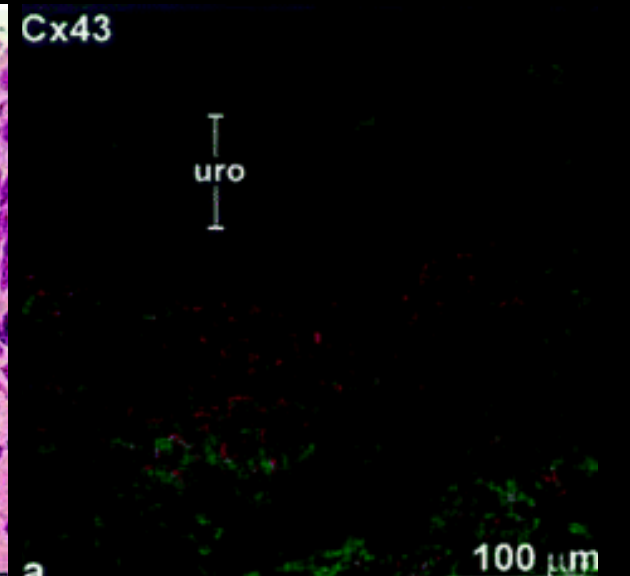
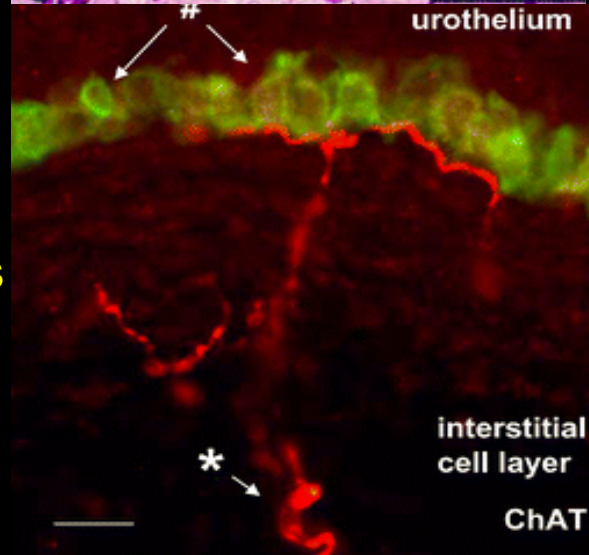
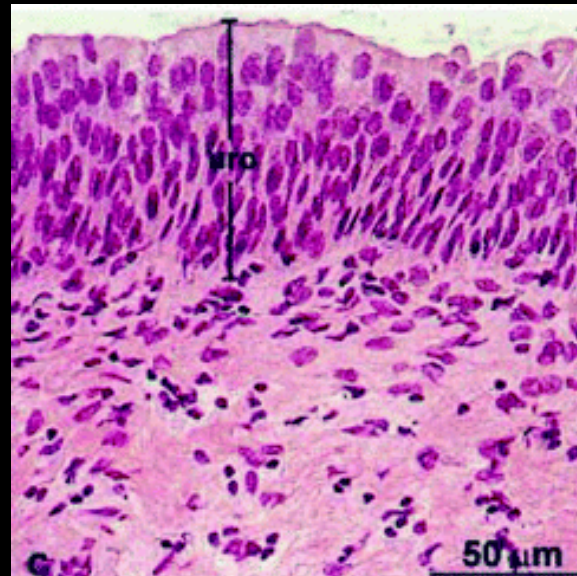
- Mesure de la concentration intra cellulaire de Ca par indicateur fluorescent fluo4-AM
- Monocouche cellulaire d'urothélium, blessure mécanique
- Gradient spatiat et temporel de mobilisation du Ca IC
- Cette mobilisation est aussi activée en réponse à une pression ou étirement
- Elle est sous tendue par des facteurs diffusibles
- l'ATP est un des facteurs diffusibles identifiés via l'activation de récepteurs IP_3



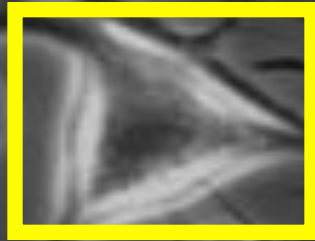
Quatrième notion: Le rôle des myofibroblastes

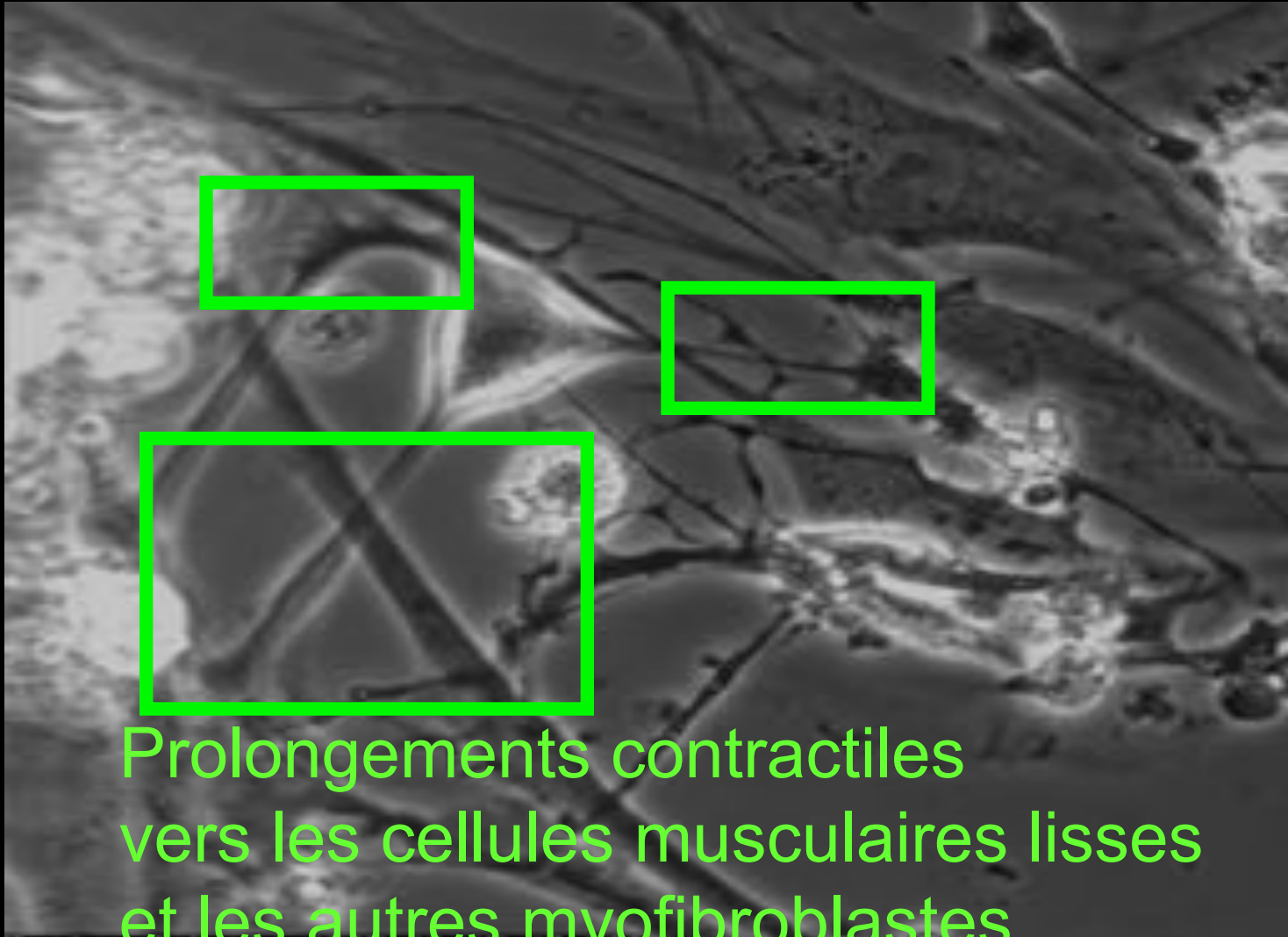
(Wiseman et al, BJU Int 2003 ; Sui et al, J Urol 2004; Gillespie JI, Cell Tissue Res. 2006)

- Cellules sub-urothéliales de forme fuselée, positives à la vimentine
- **Contacts étroits** avec les terminaisons nerveuses
- Connectées en réseau via les jonctions communicantes (Gap Junctions) composées de Connexine 43.
- **Un rôle afférent:**
 - Transmission chimique pour les terminaisons
 - Action mécanique sur les terminaisons libres

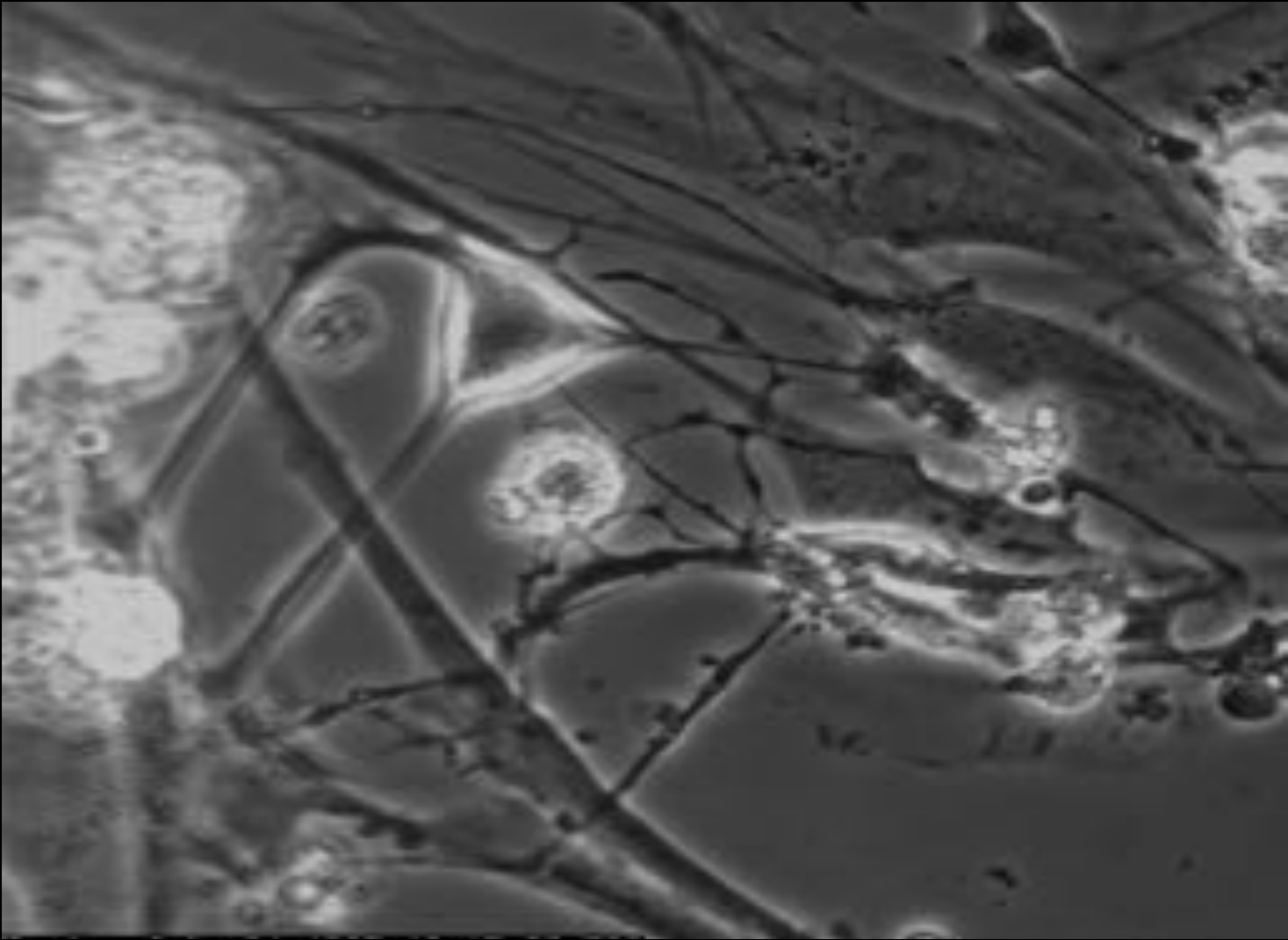


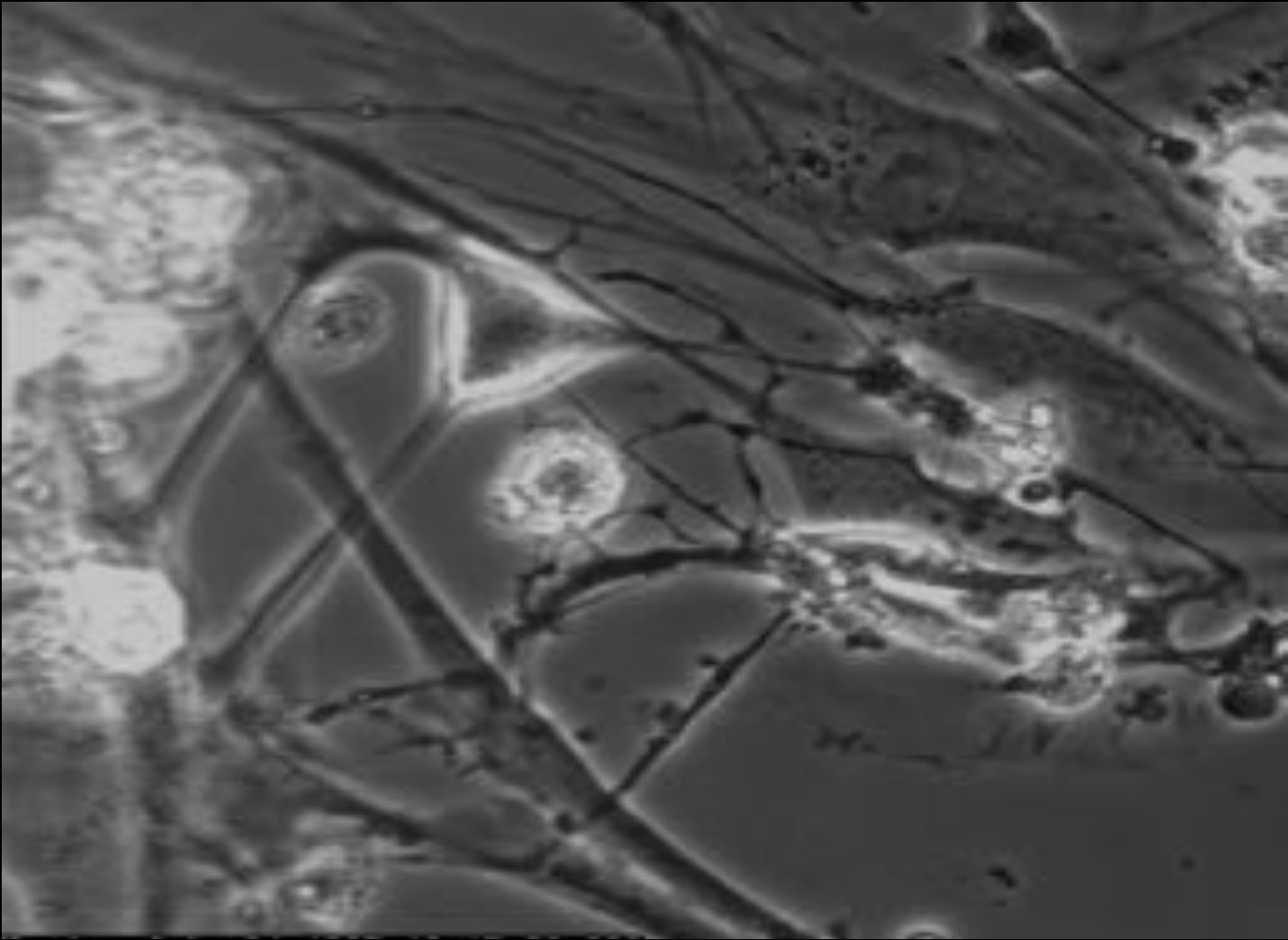
Corps cellulaire triangulaire

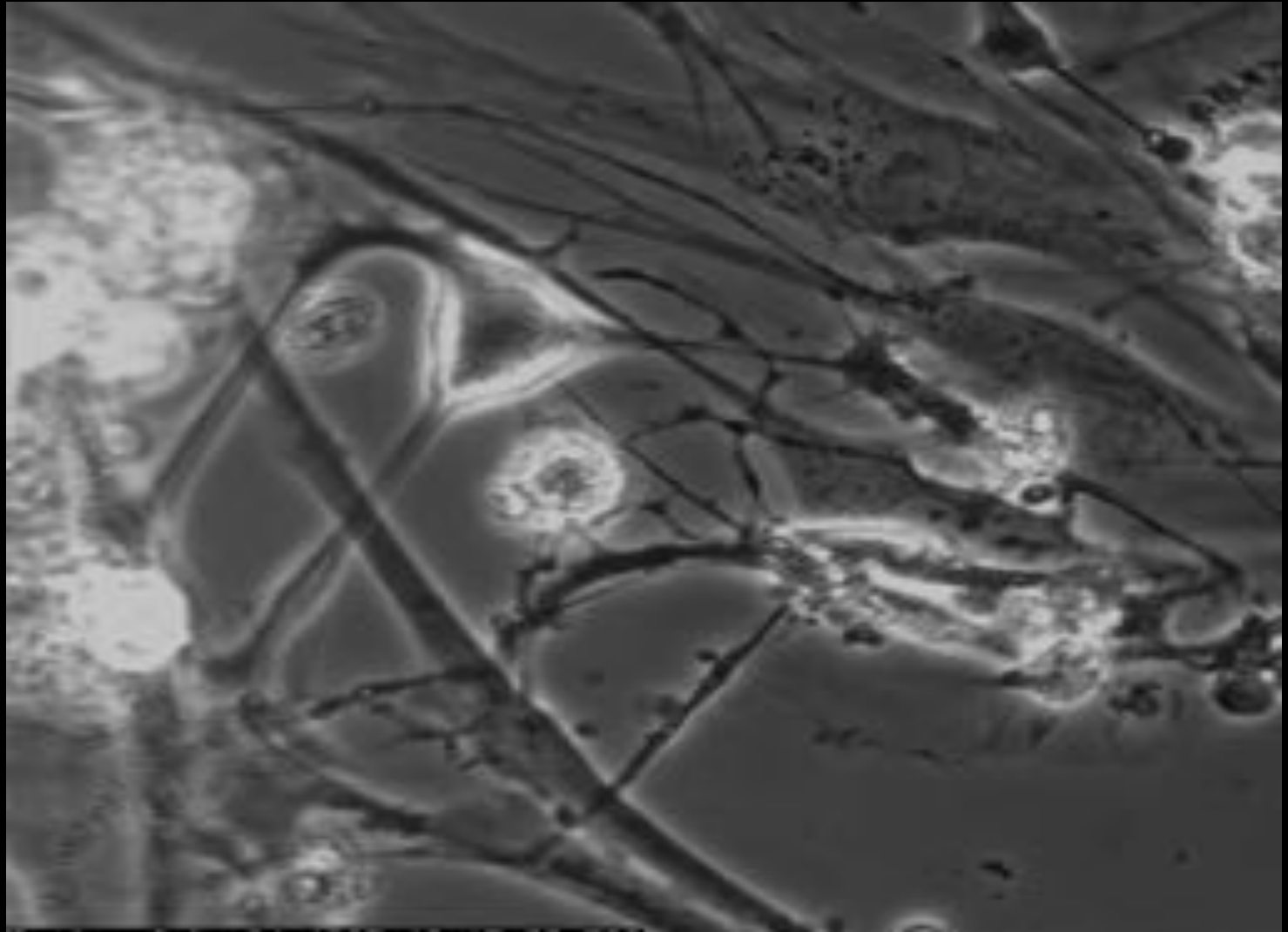


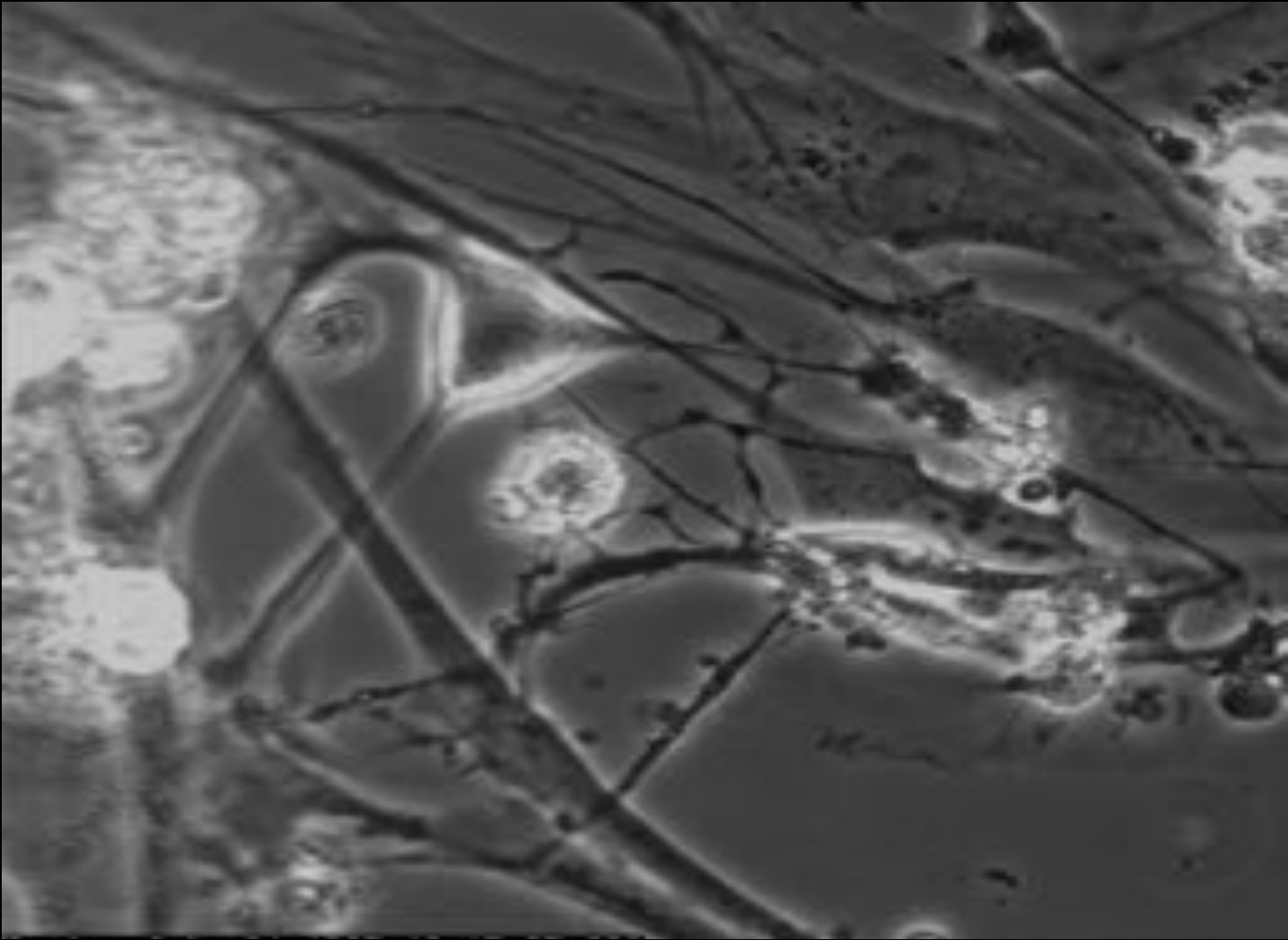


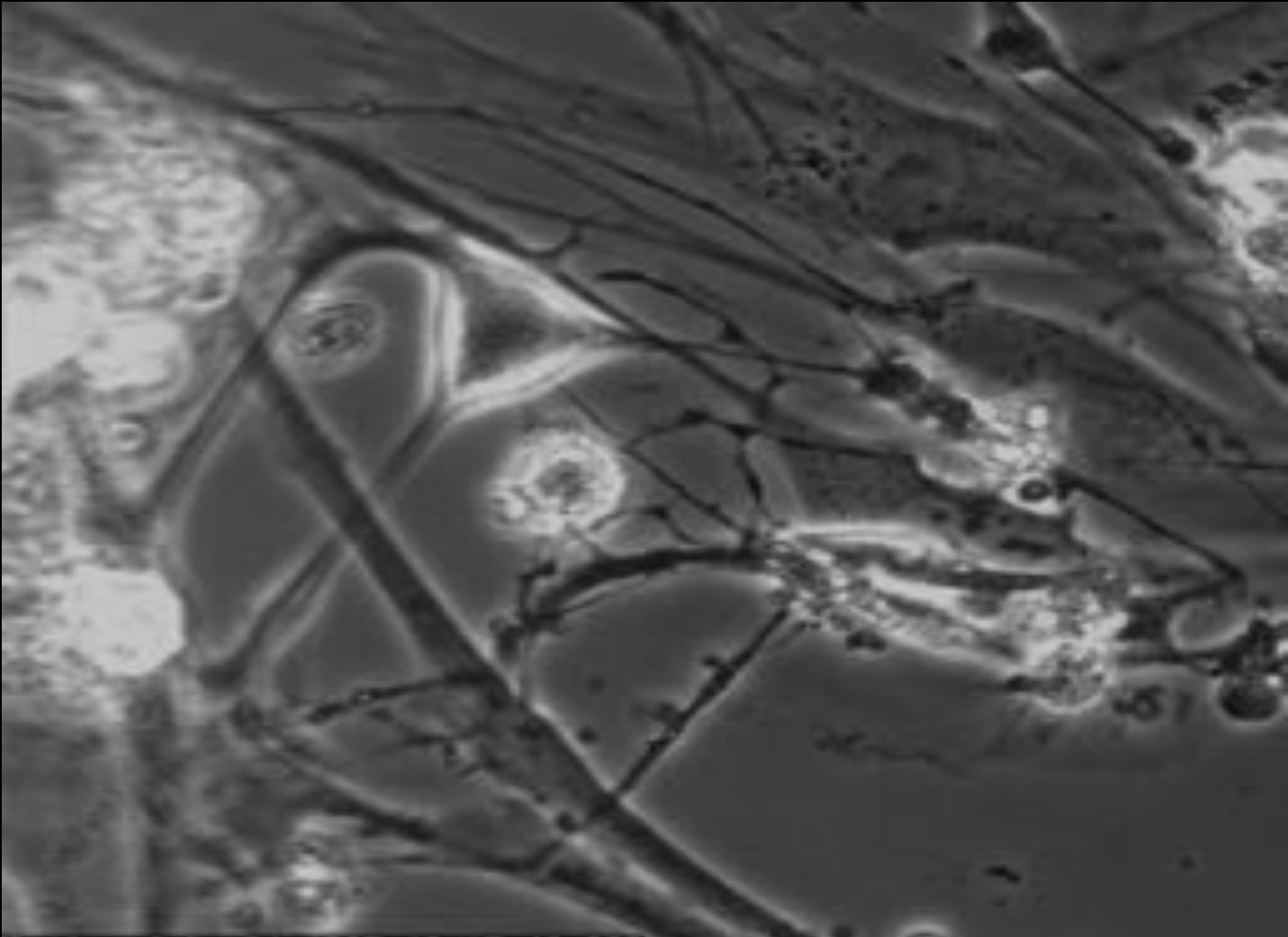
Prolongements contractiles
vers les cellules musculaires lisses
et les autres myofibroblastes

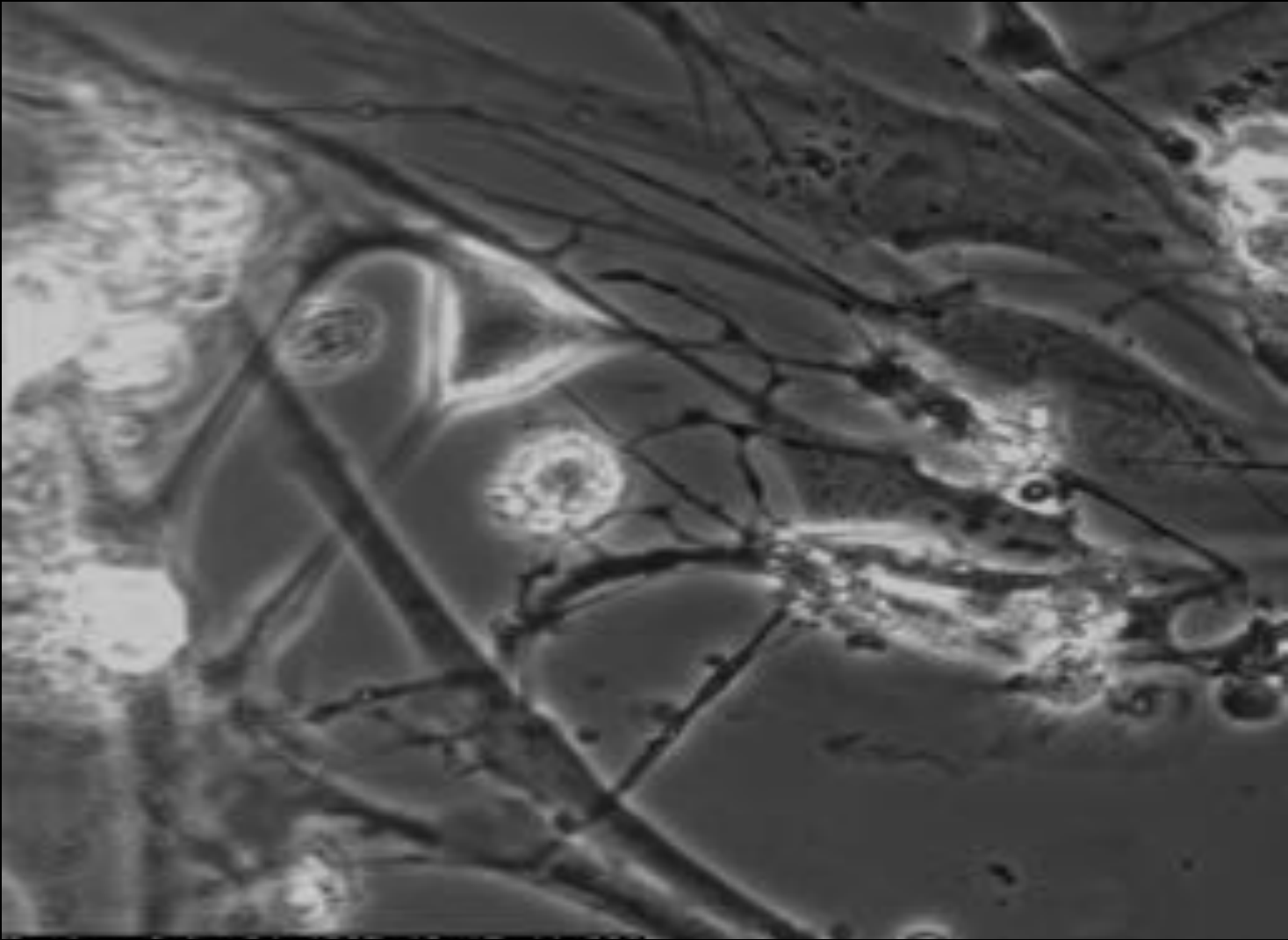


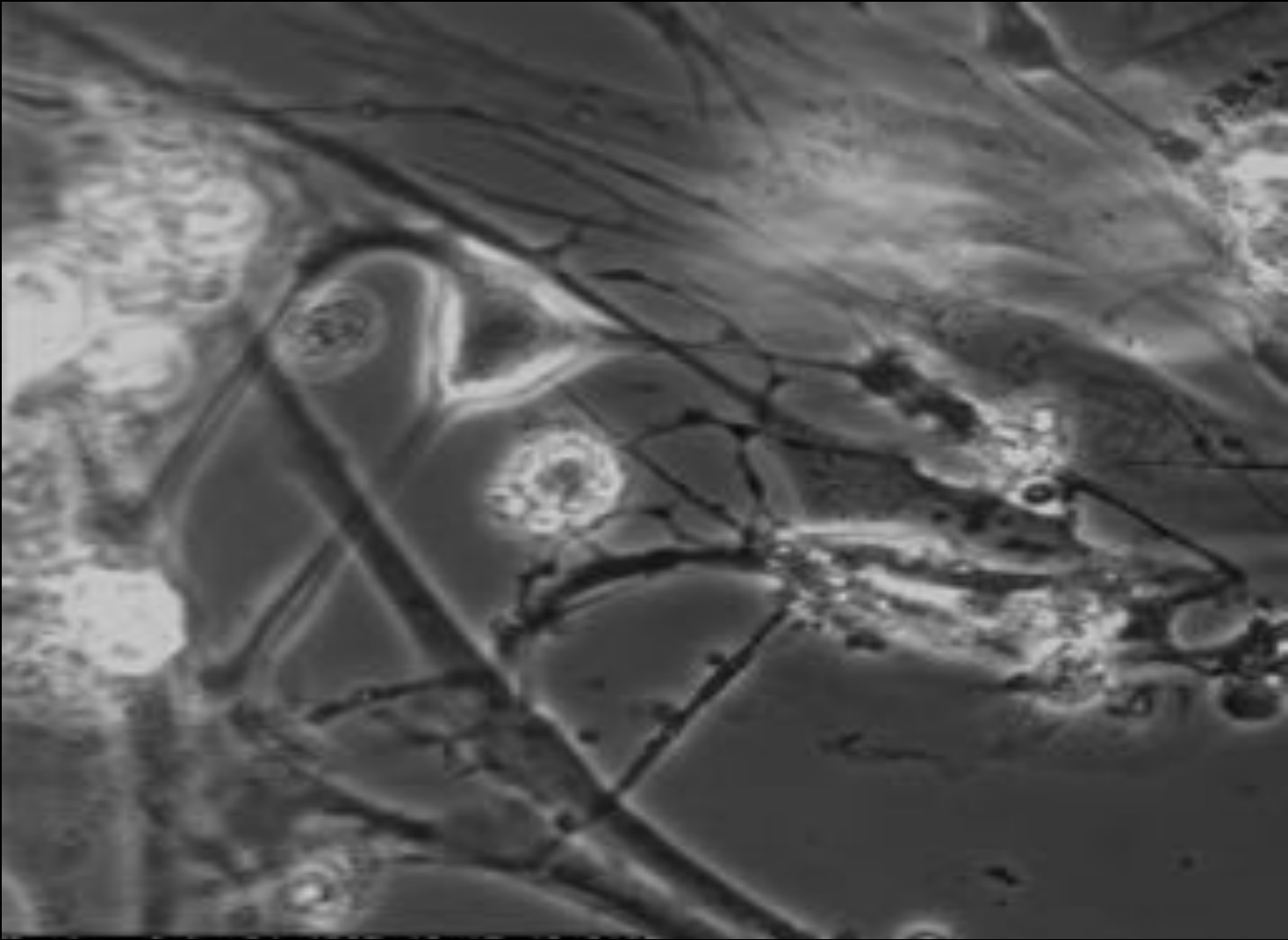


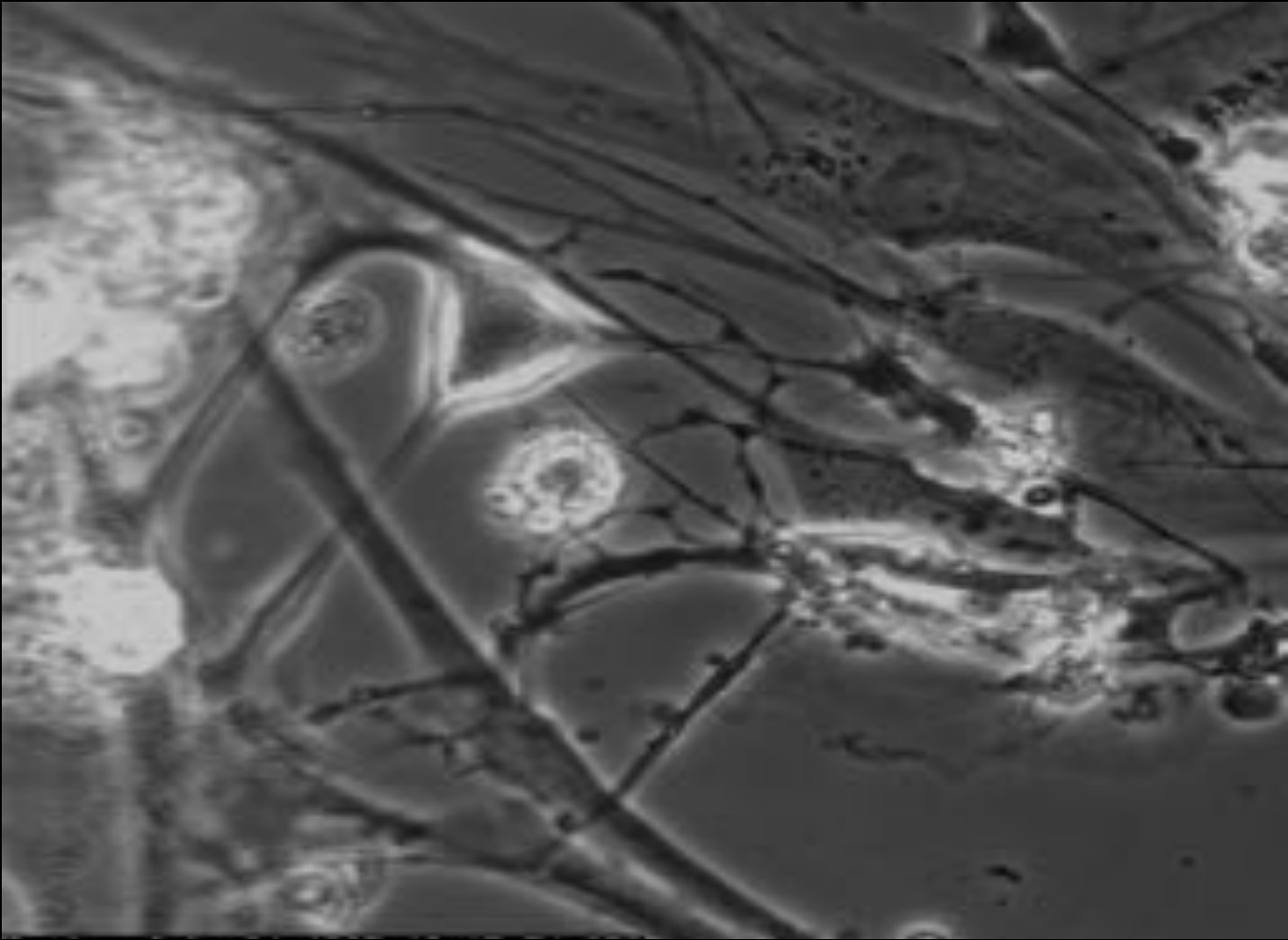


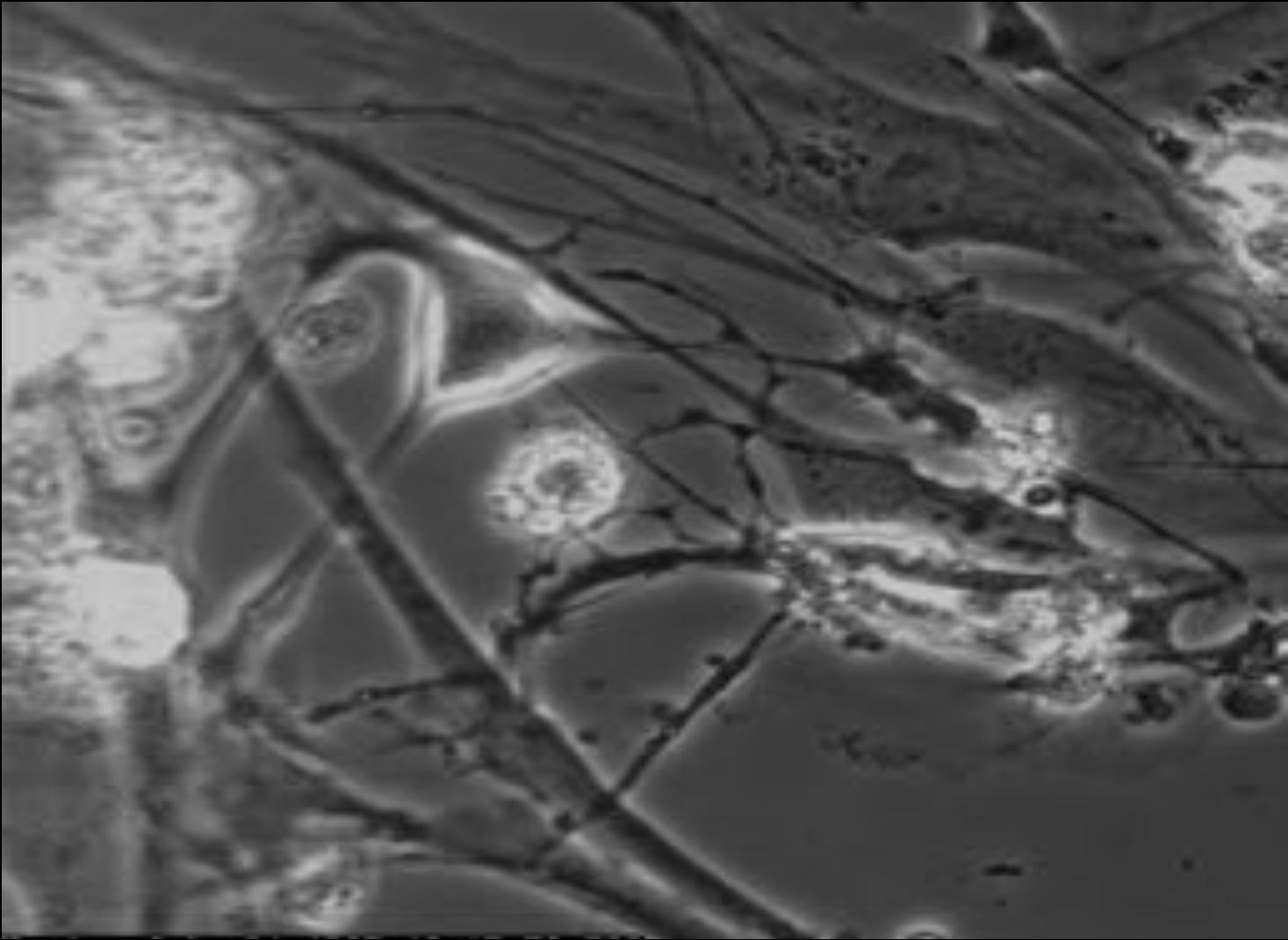


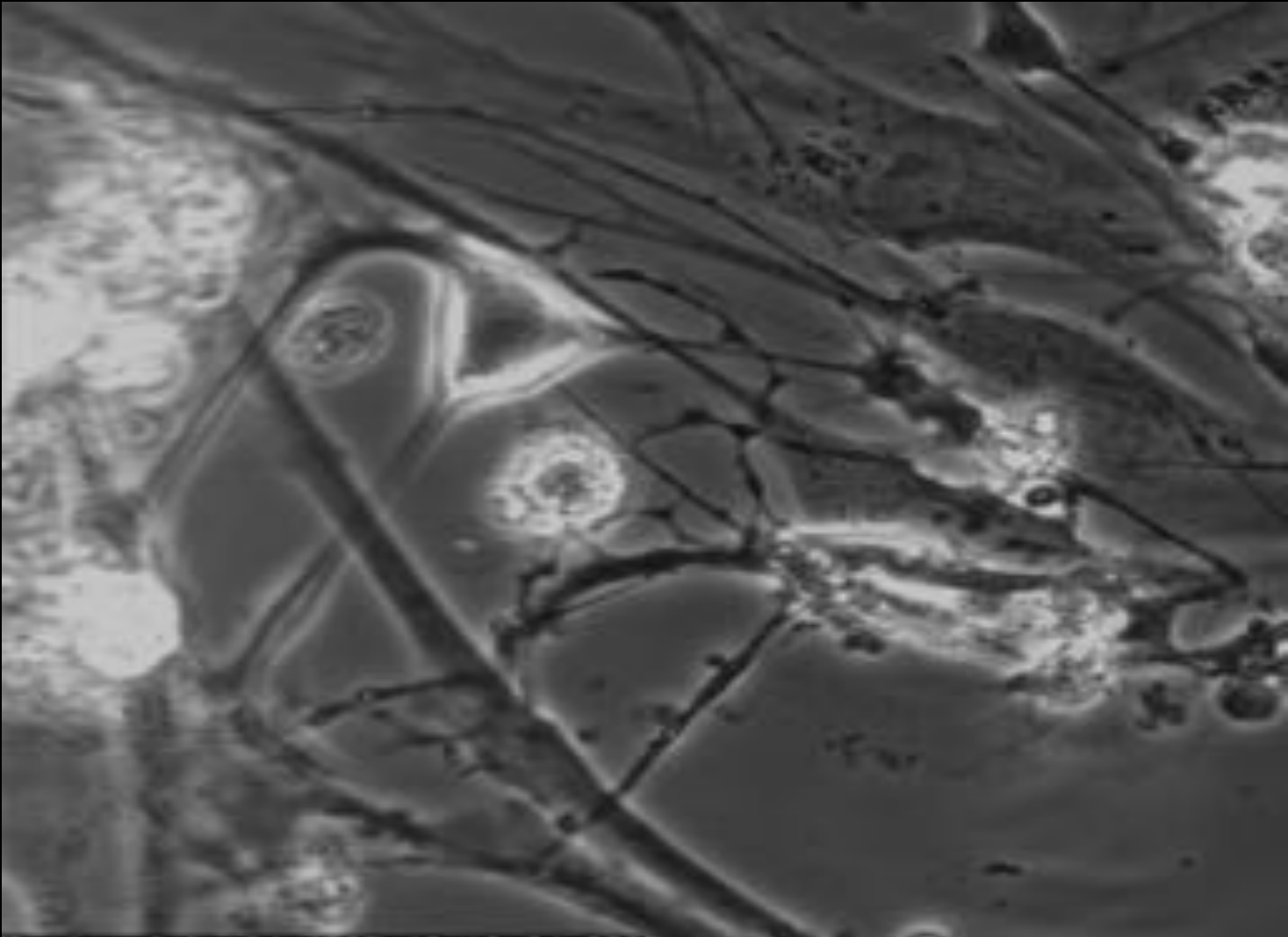


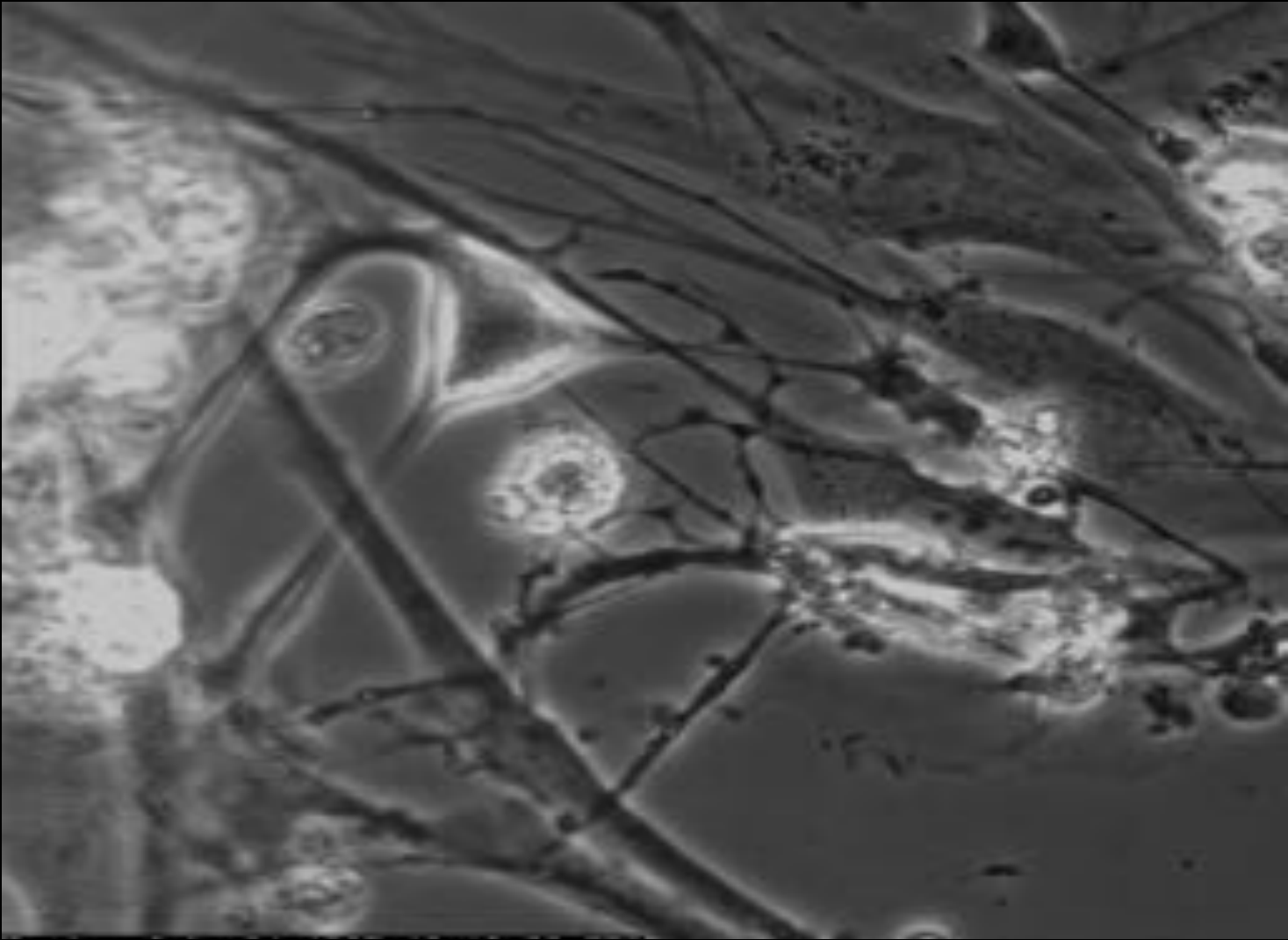




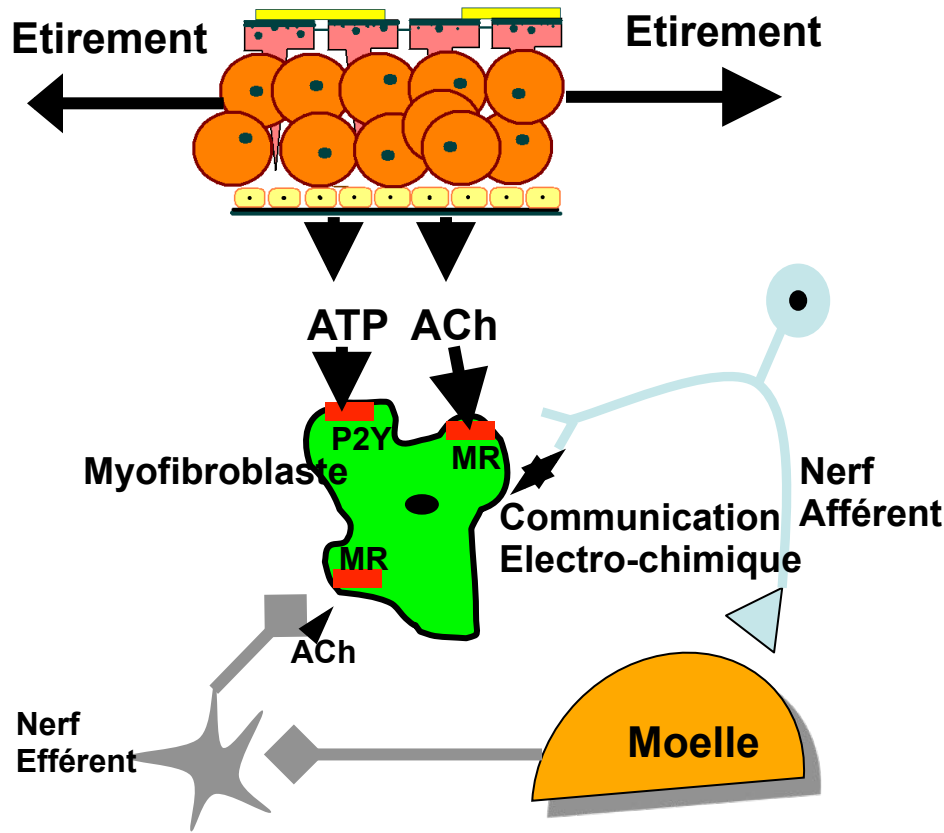




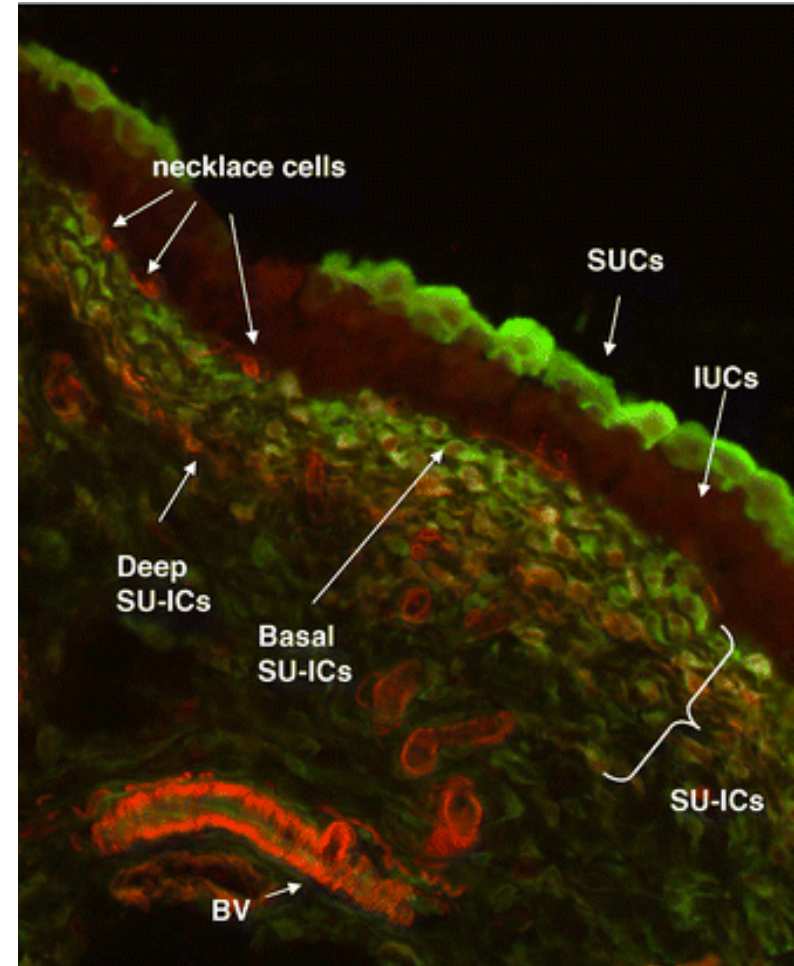




Quatrième et dernière notion: Le rôle des myofibroblastes



- Candidats pour moduler le signal afférent:
 - Modulation temporelle (chimique)
 - Modulation spatiale (réseau inter-cellulaire)
- Population cellulaire **hétérogène**

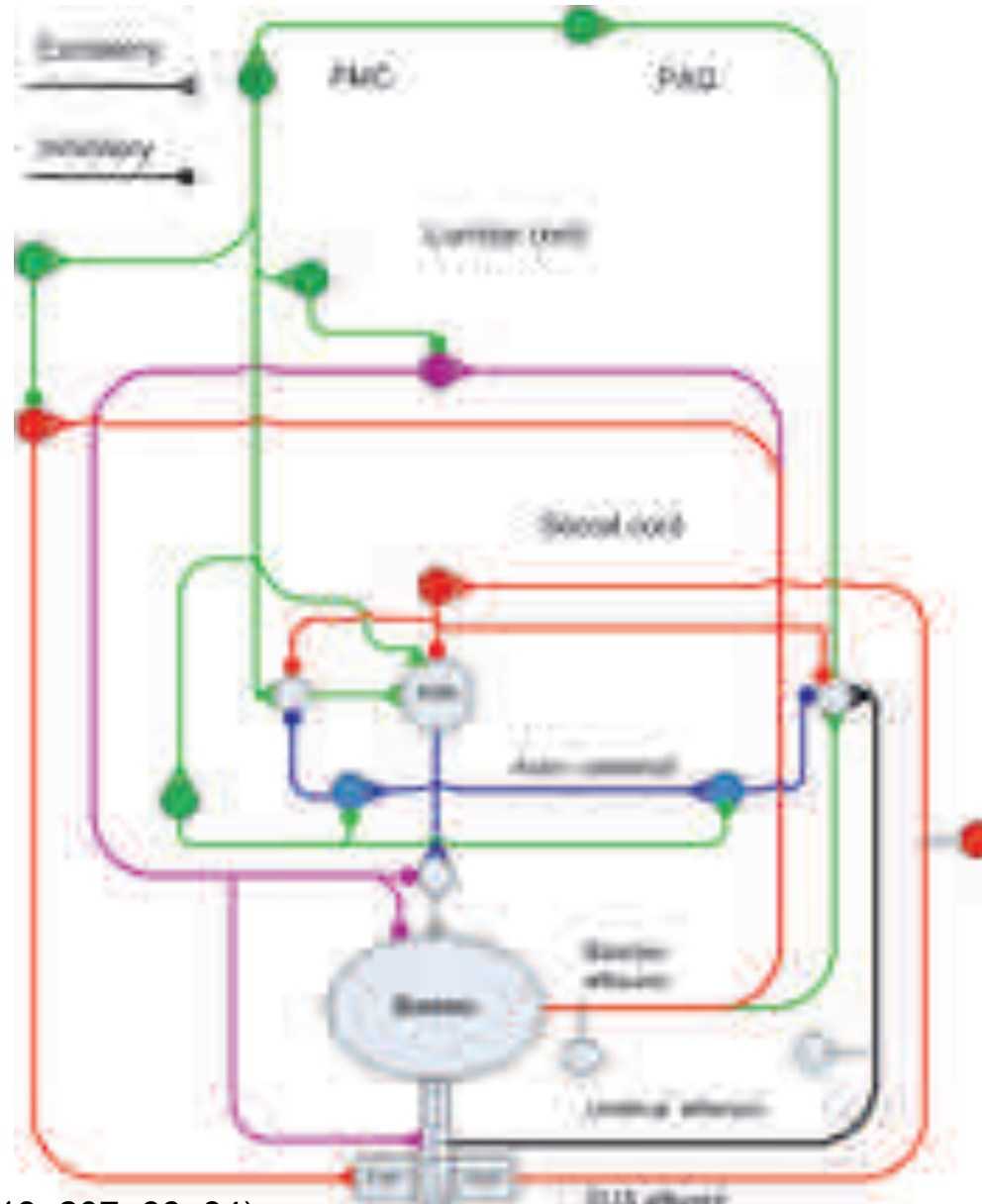


(Gillespie JI, et al J.Cell Tissue Res. 2006)

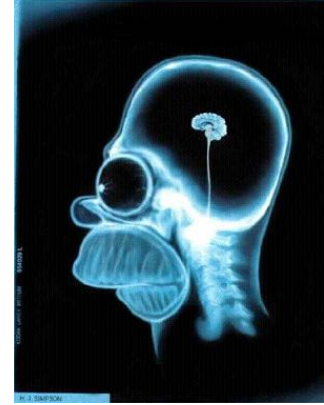
Les données physiologiques

- Le **besoin** relève
 - d' une organisation sensorielle **périphérique** (4 notions)
 - Codage distinct volume/pression des afférents
 - Sensibilisation des afférents nerveux
 - Rôle de l' urothélium
 - Rôle du sous urothélium
 - intégration **centrale**.

Intégration centrale segmentaire du besoin



Imagerie fonctionnelle



Structure



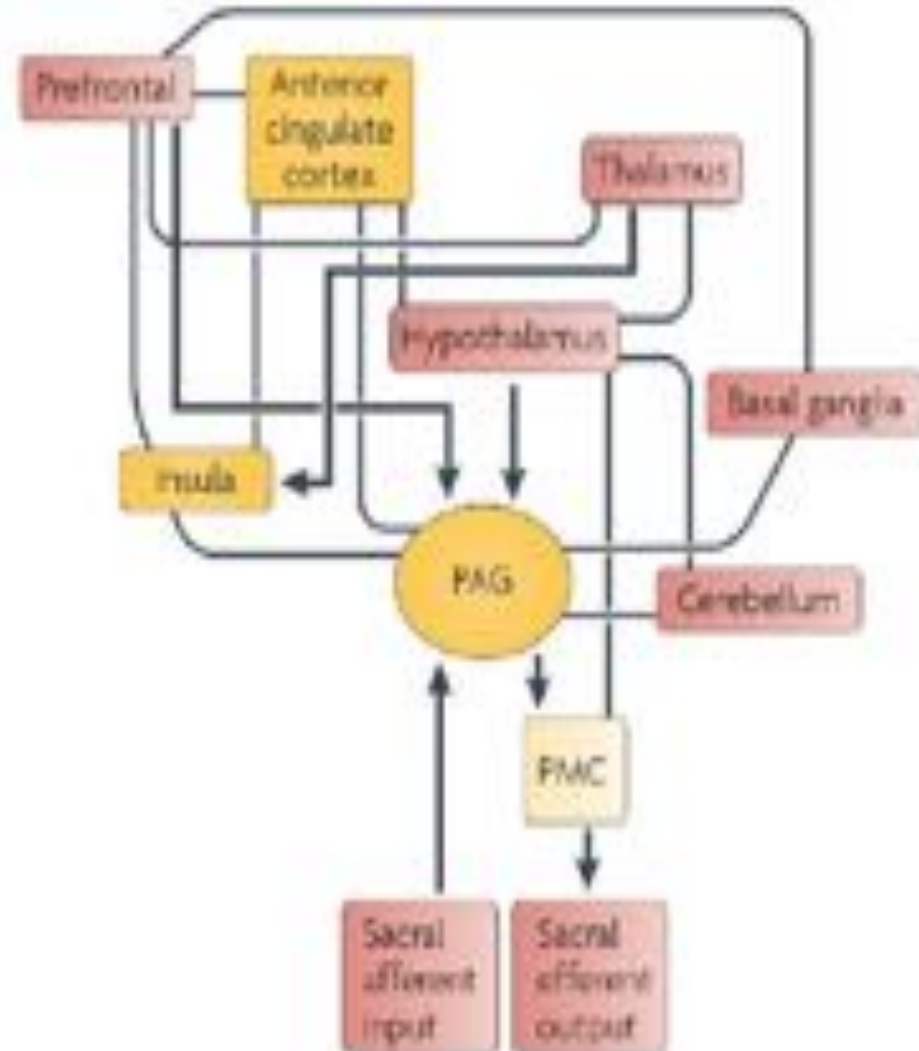
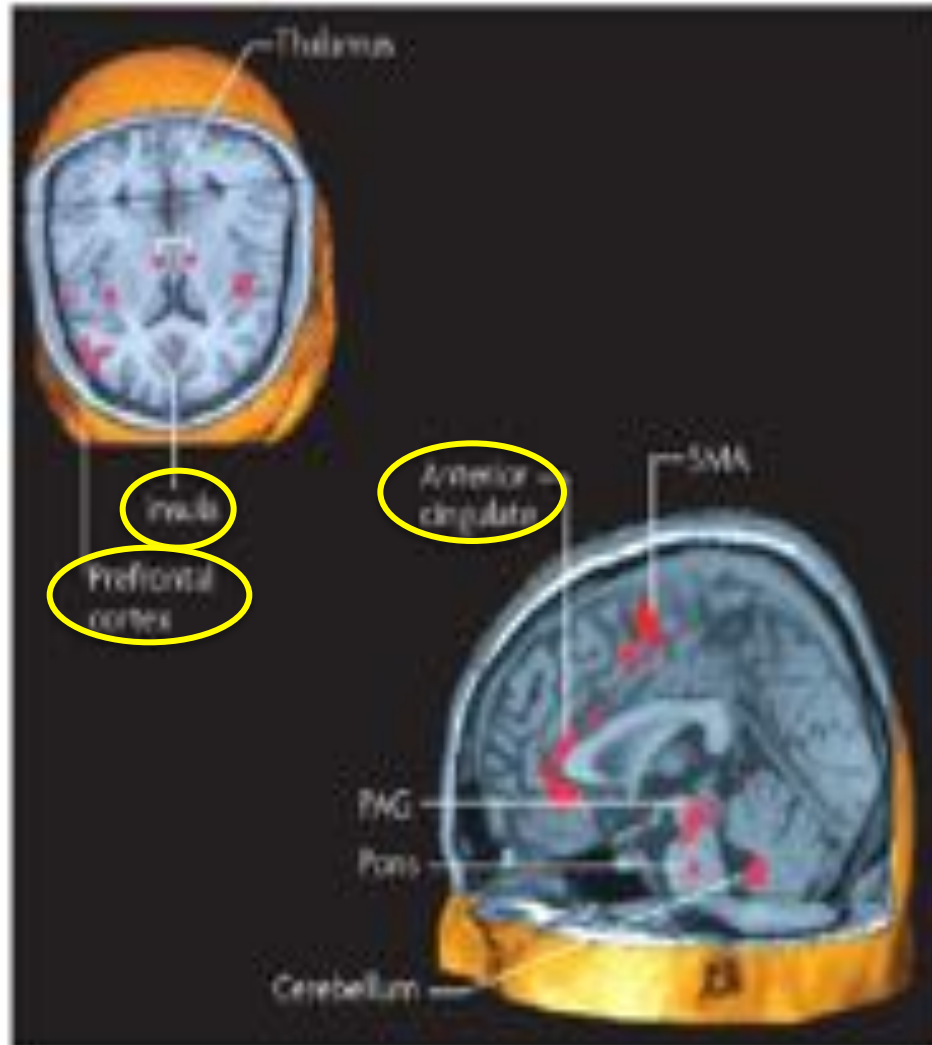
Fonction

- Compréhension de l' intégration supra-spinale des sensations viscérales:
 - Etudes en **SPECT**: paradigmes soustractifs vessie pleine/vide , miction/vessie pleine
 - **IRMf** , séquence d' activations/désactivations de zones cérébrales au cours d' une séquence physiologique (continence /miction)
- Première corrélation anatomo physiologique du besoin (Athwal et al, **Brain 2001**)
- Etude des variations de l'activité cérébrale (\nearrow ou \searrow) en réponse
 - à une variation du volume de 0 à CVF
 - aux différents stades du besoin \rightarrow besoin impérieux

Les structures de la continence

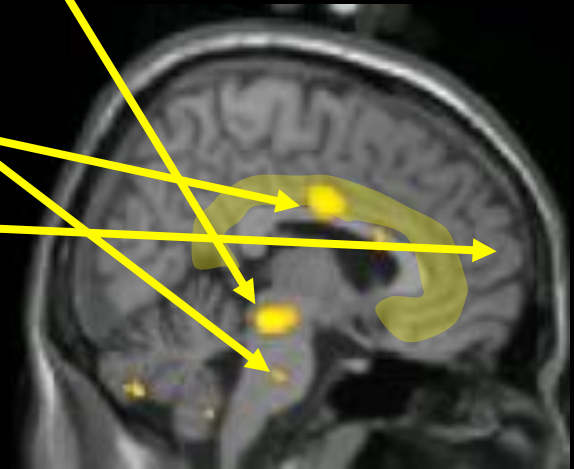
(Méta analyse des études PET/IRMf)

(Kavia RJ et al, 2005)



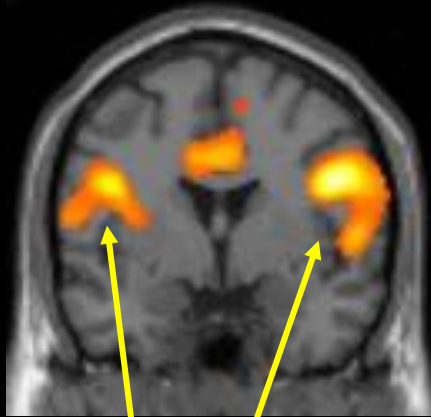
Certaines zones cérébrales augmentent leur activation avec le remplissage

- 1 Subst grise périaqueducatale (PAG)
- 2 Region médiane du pont
- 3 Gyrus Cingulaire Moyen
- 4 Lobes frontaux

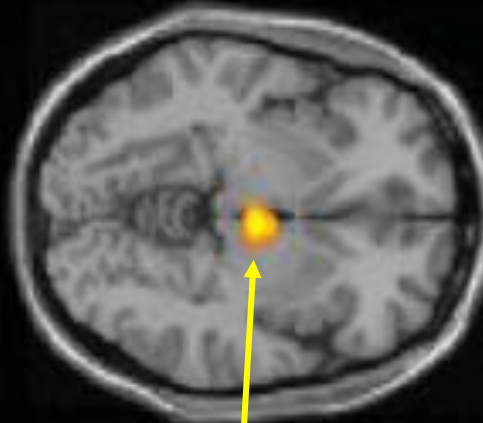


(Athwal et al, Brain 2001)

D'autres zones topographiquement distinctes se désactivent avec l'émergence d'un besoin urgent.



Cortex prémoteur



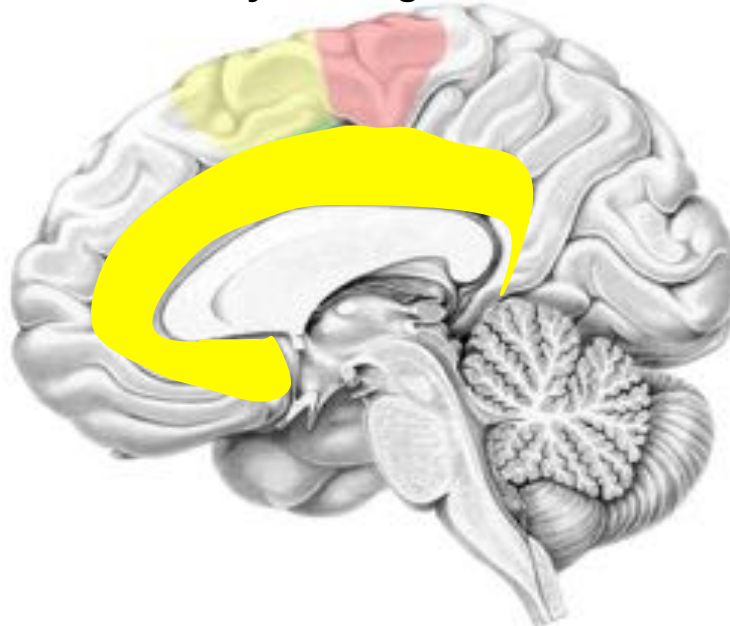
Hypothalamus

SPM t, $p < 0.05$ non corrigé

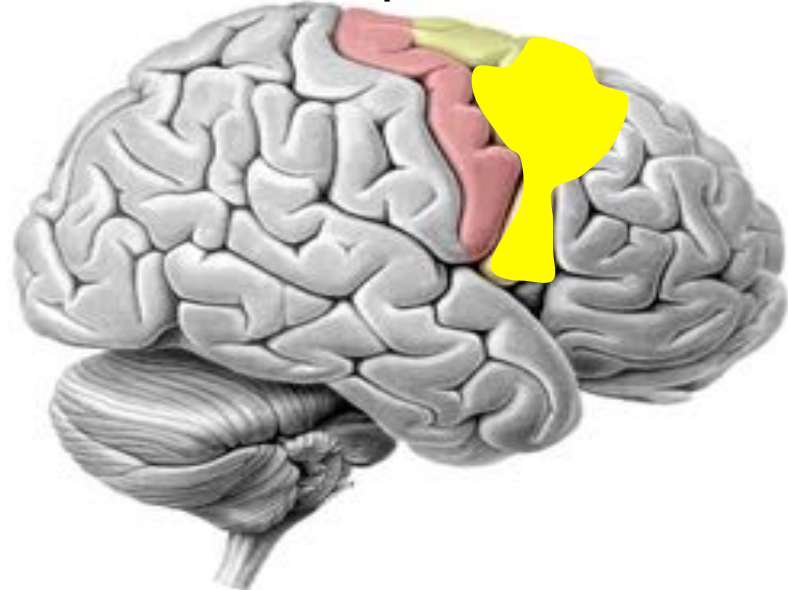
(Athwal et al., Brain 2001)

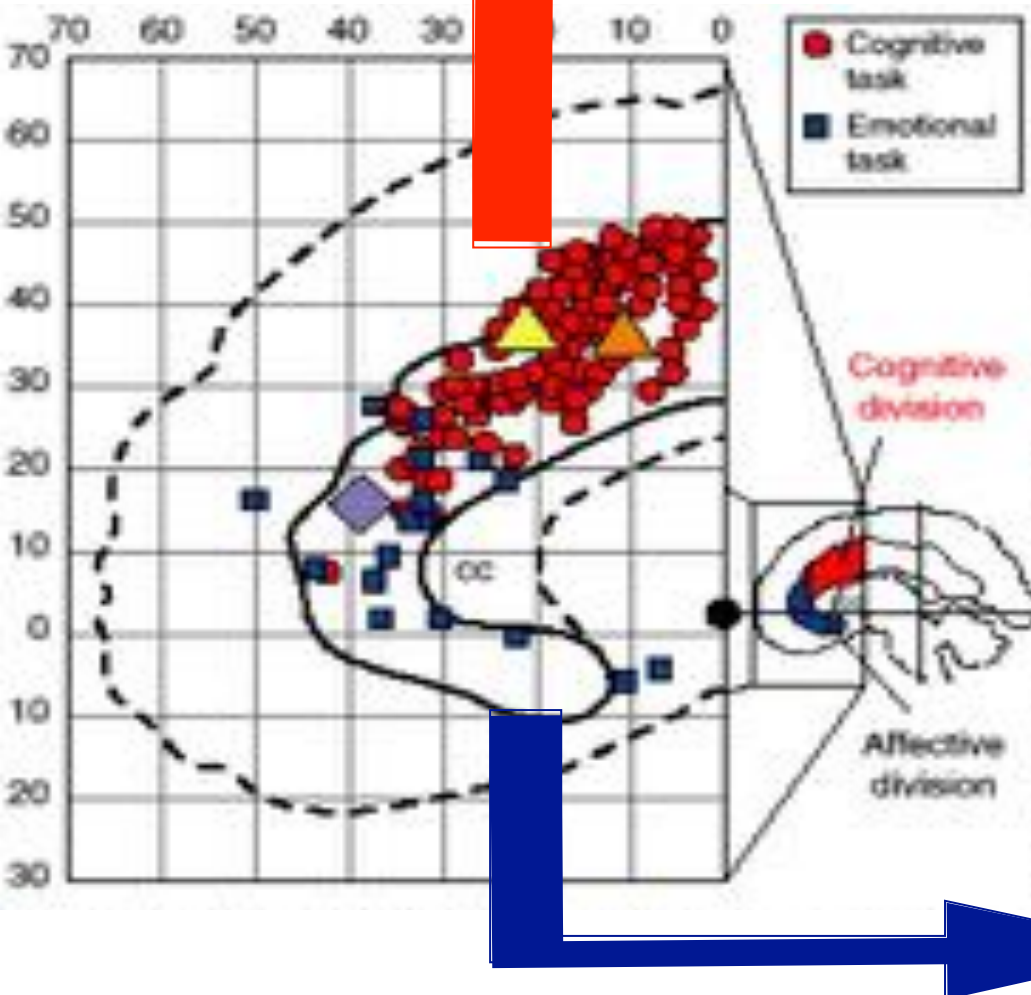
- La sensation de plénitude vésicale et le besoin urgent mettent en jeu des zones cérébrales distinctes.
- Contribution remarquable du Gyrus cingulaire dans 2 situations:
 - besoin impérieux (Athwall et al, Brain 2001)
 - initiation de la miction volontaire (Nour et al, Brain 2000)
- **Gyrus cingulaire** et le **cortex prémoteur** impliqués dans le contrôle de l'attention sélective dans des situations de tâches conflictuelles (Cohen et al, 2000)
- Mais aussi modulent l'intensité du message douloureux en fonction du niveau d'attention.

Gyrus Cingulaire



Cortex prémoteur





(Bush G et al, Trends Cogn Sci , 2000)

STROOP

	VERT	ROUGE
	ROUGE	BLEU
	BLEU	VERT
	NOIR	NOIR
	BLEU	VERT
	ROUGE	BLEU
	VERT	NOIR
	NOIR	ROUGE
	ROUGE	BLEU
	BLEU	VERT

Emotion, Sensations viscérales



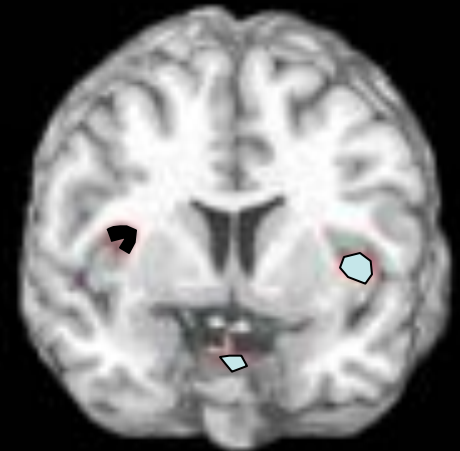
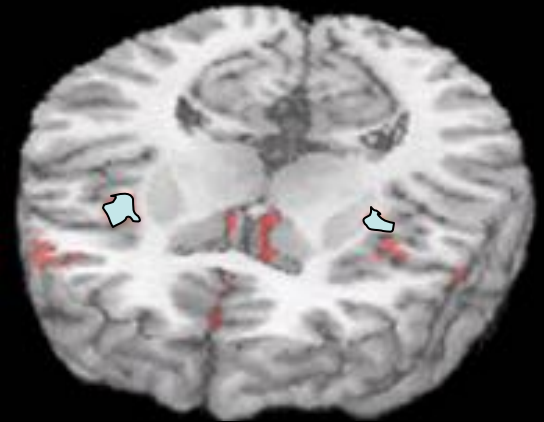


PAG

S2-S4

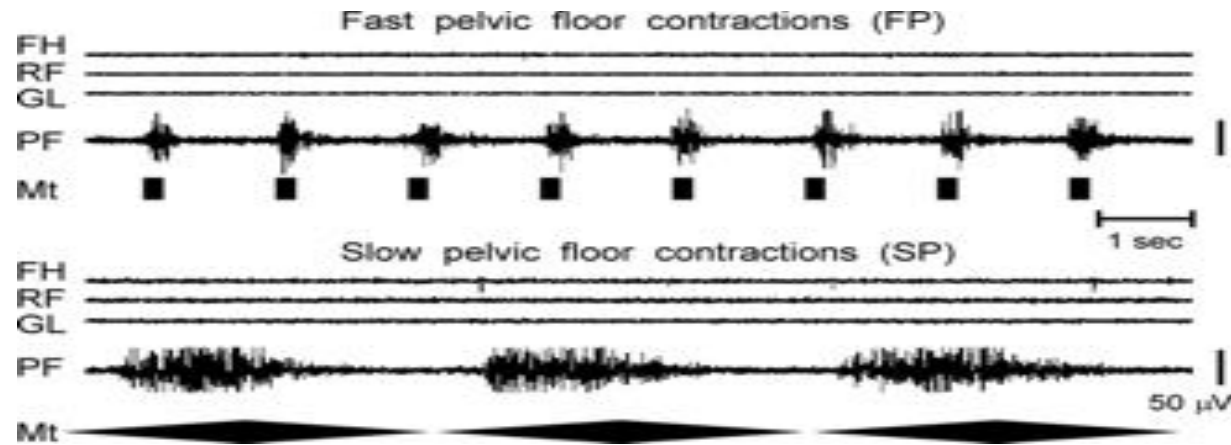
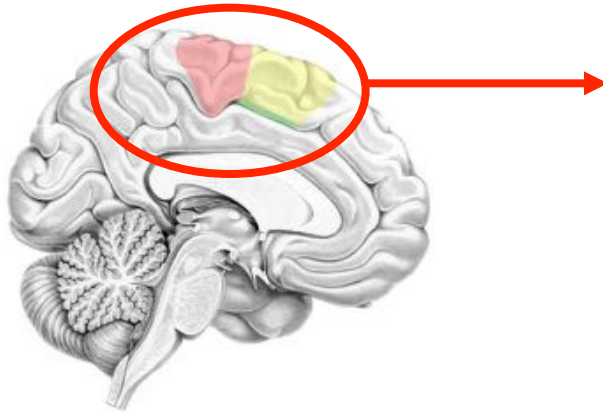
Afférences
-Pelviennes
-Hypogastriques

Etat vessie pleine/vessie vide



Programmation d'une miction en condition appropriée / suppression en condition inappropriée

Représentation corticale des muscles périnéaux

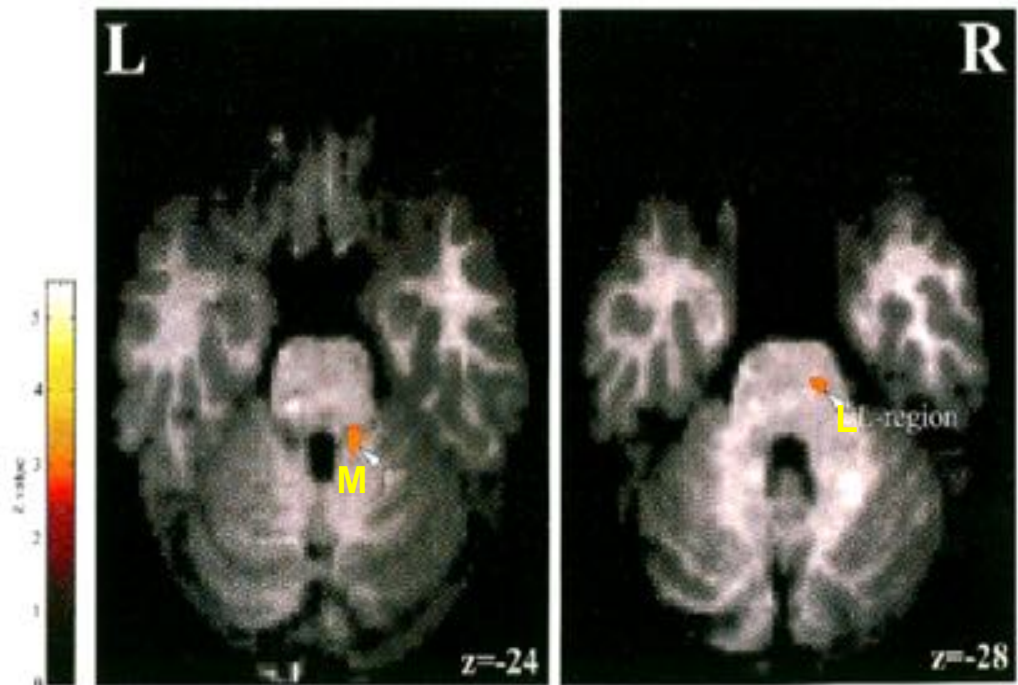


- a: AMS (Aire Motrice Suppl)
- b: Lobule para central

Le réflexe mictionnel est mis en jeu par commutation de l'activité depuis le PAG vers les centres pontiques activateurs de la miction

Tegmentum pontique:

- Région dorso médiale ou région « M ». Stimulation détermine une miction complète et coordonnée chez le chat
- Région plus latérale ou centre « L » impliqué dans la continence et contrôle tonique du sphincter.



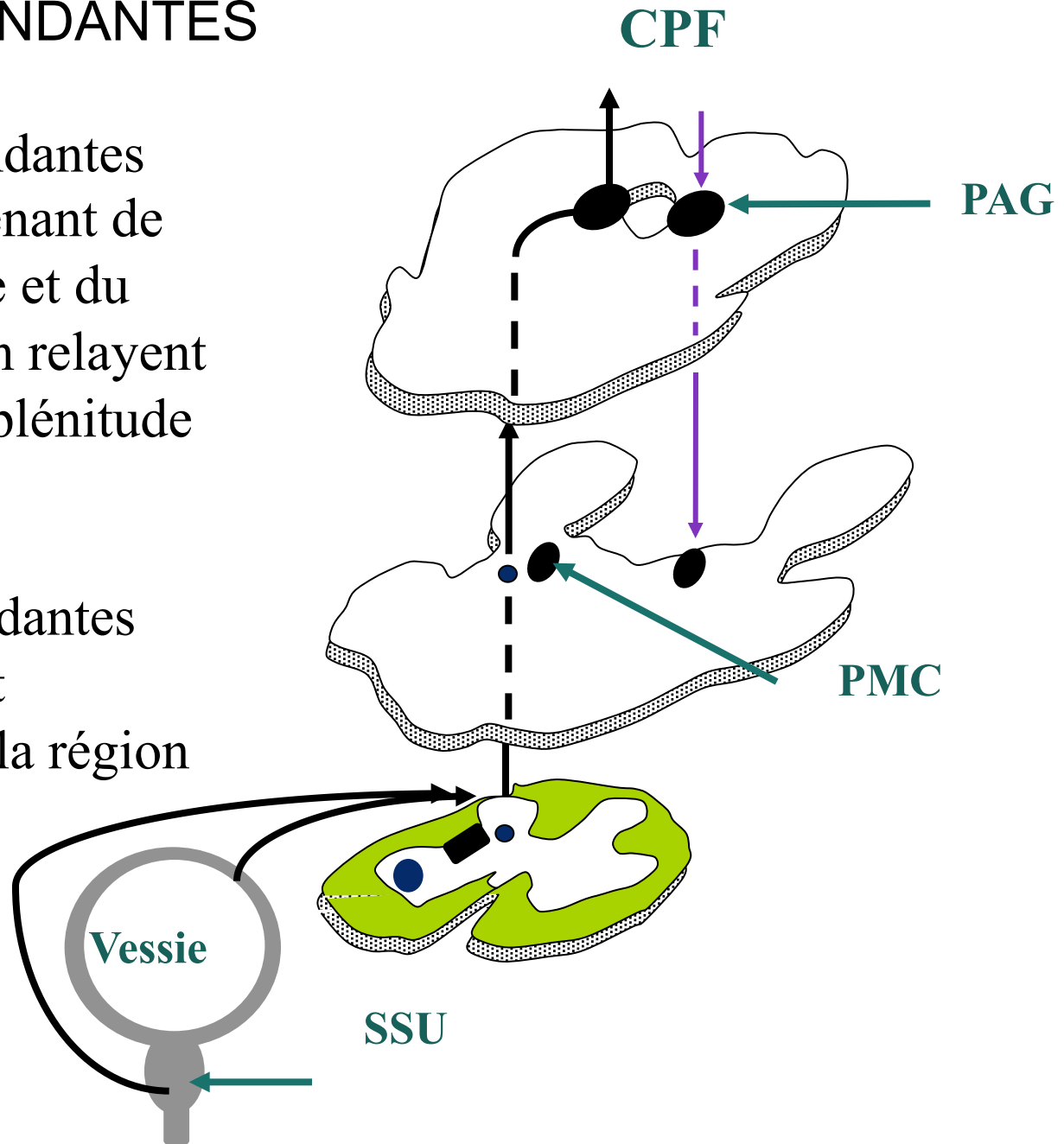
Miction appropriée

Miction inappropriée

VOIES ASCENDANTES

Les fibres ascendantes sensibles provenant de la paroi vésicale et du plancher pelvien relayent la sensation de plénitude vésicale

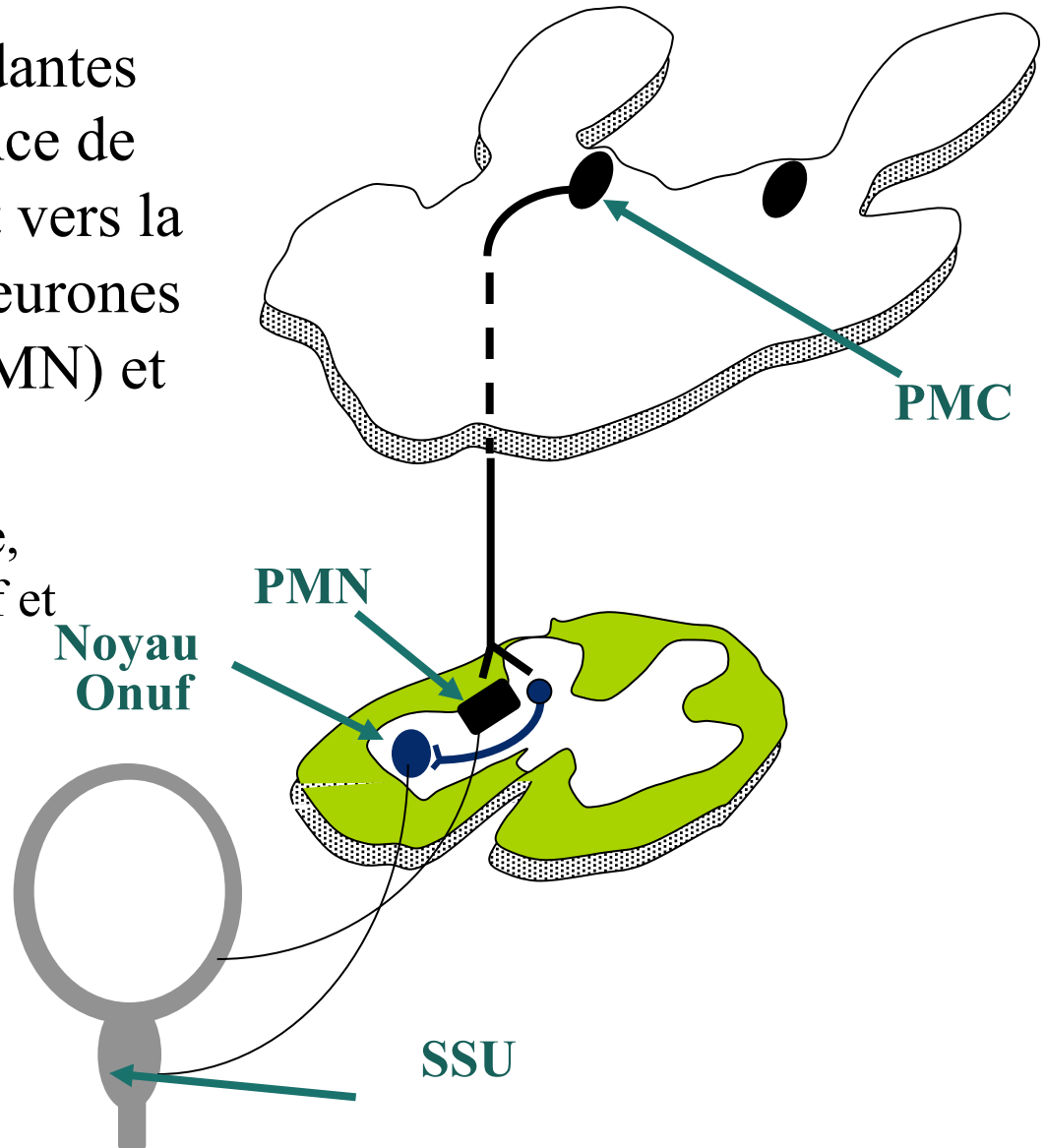
Les voies ascendantes spinales relaient l'information à la région du PAG

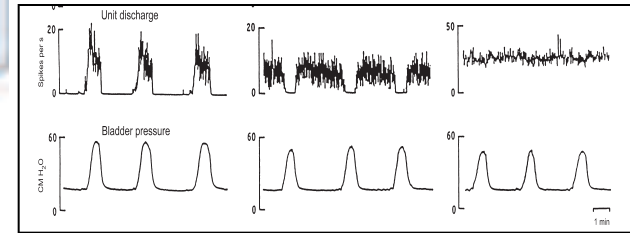
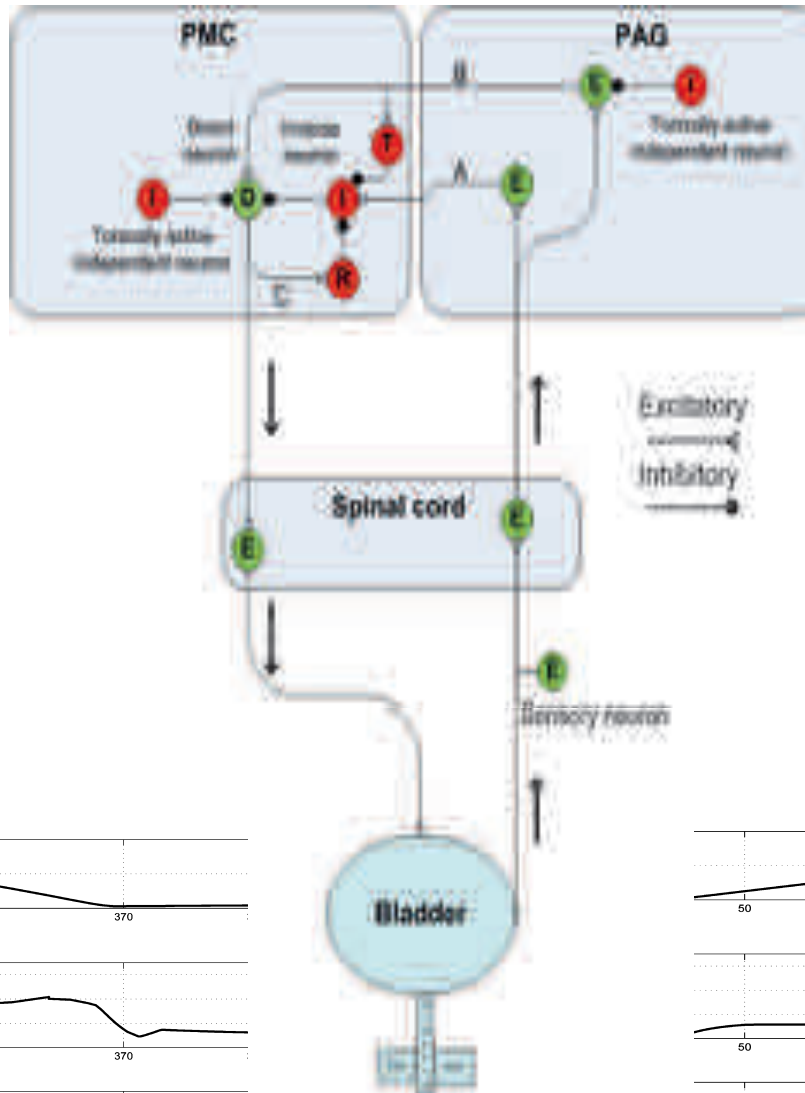


VOIES DESCENDANTES

Les voies nerveuses descendantes cortico spinales en provenance de la région pontique projettent vers la moelle sacrée sur les motoneurones parasympathiques sacrés (PMN) et le Noyau d'Onuf

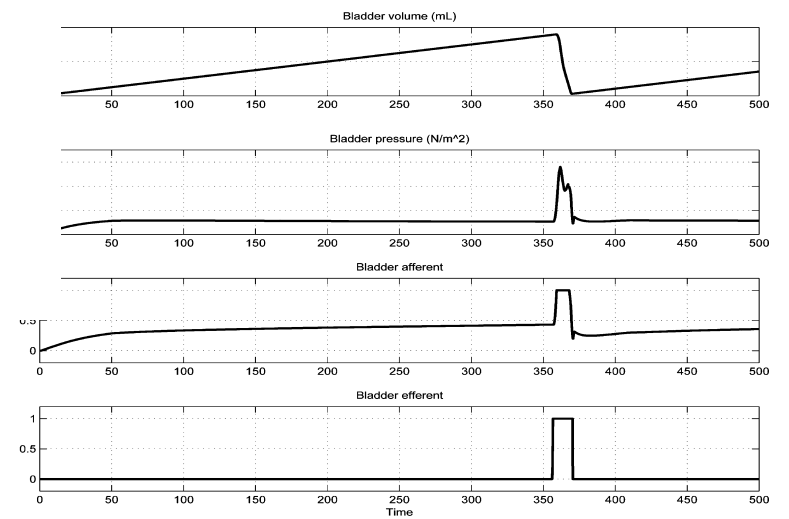
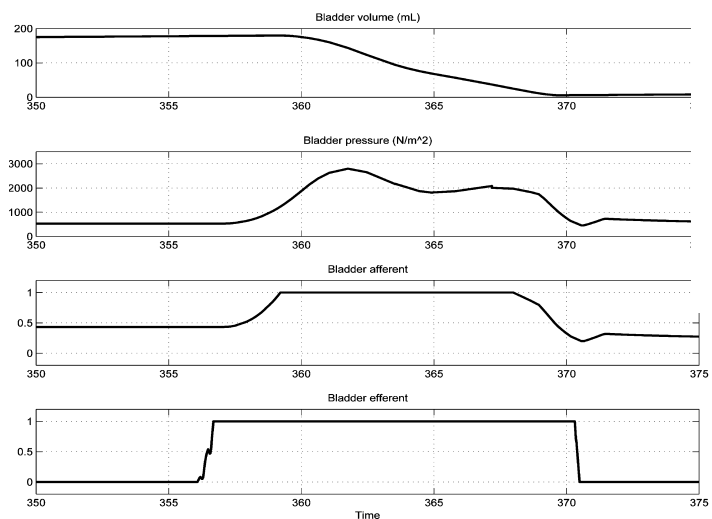
- Lors de la phase de continence, elles activent le Noyau d'Onuf et inhibent le PMN
- Lors de la miction, elles inhibent le Noyau d'Onuf et activent le PMN



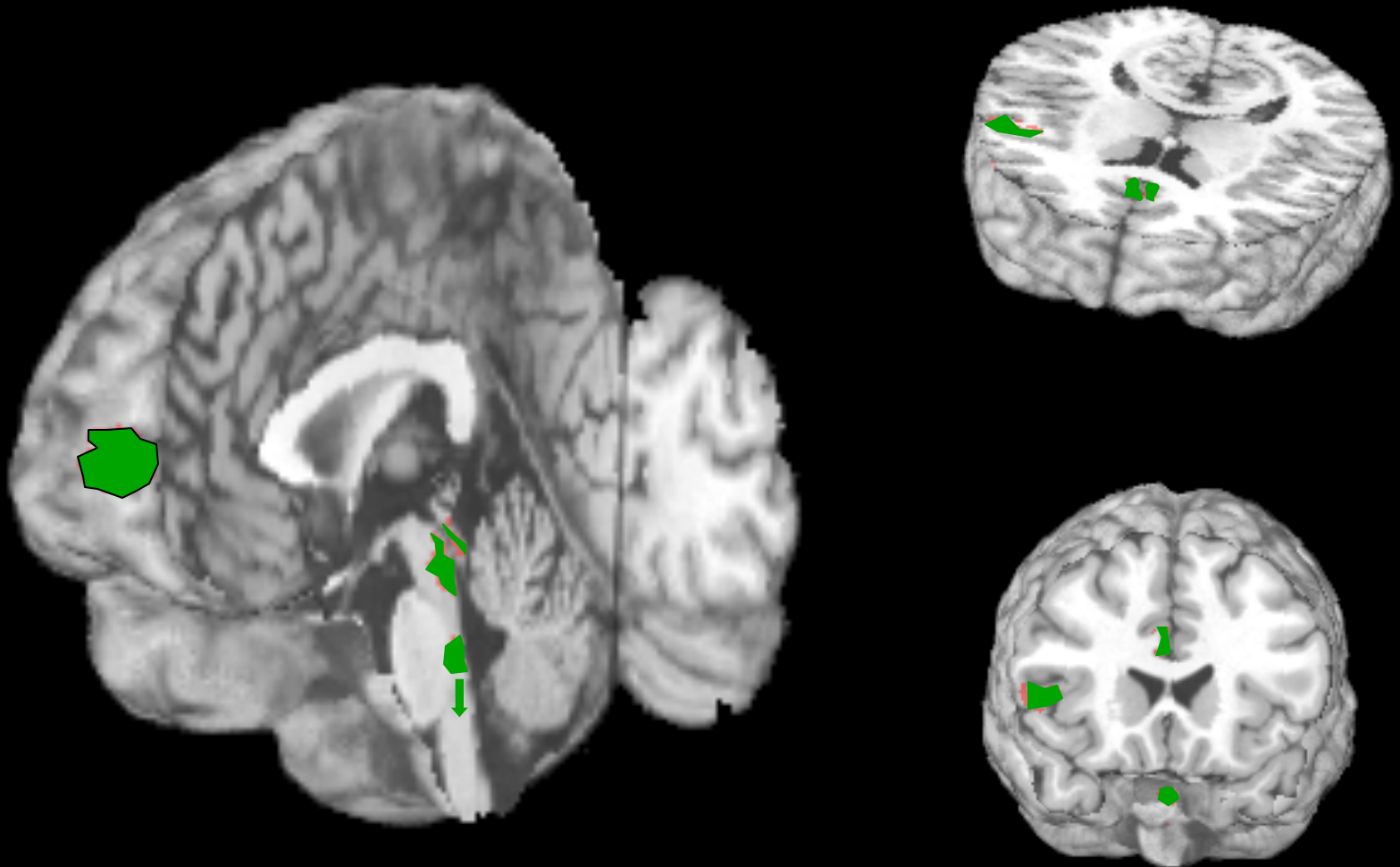


Trois types de neurones PMC :

- Direct (D)
- Inverse (I)
- Indépendant (Ind) d'activité tonique permanente



Etat miction/vessie pleine

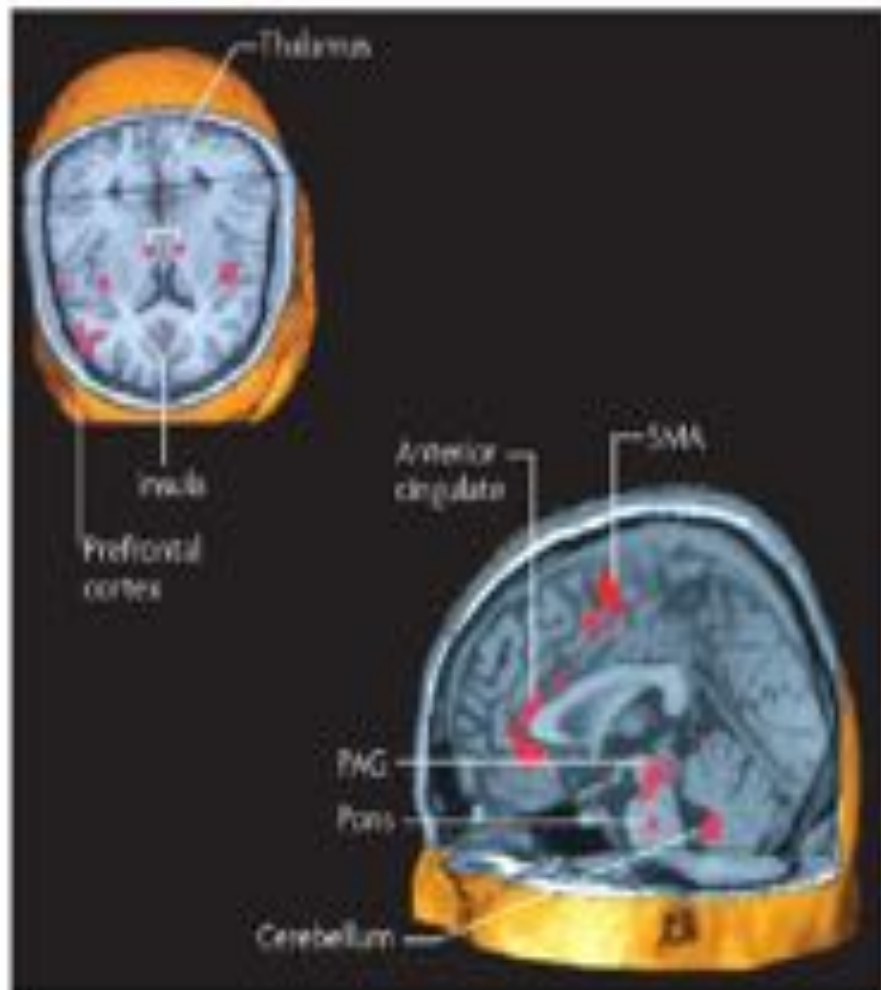




PMC

S2-S4

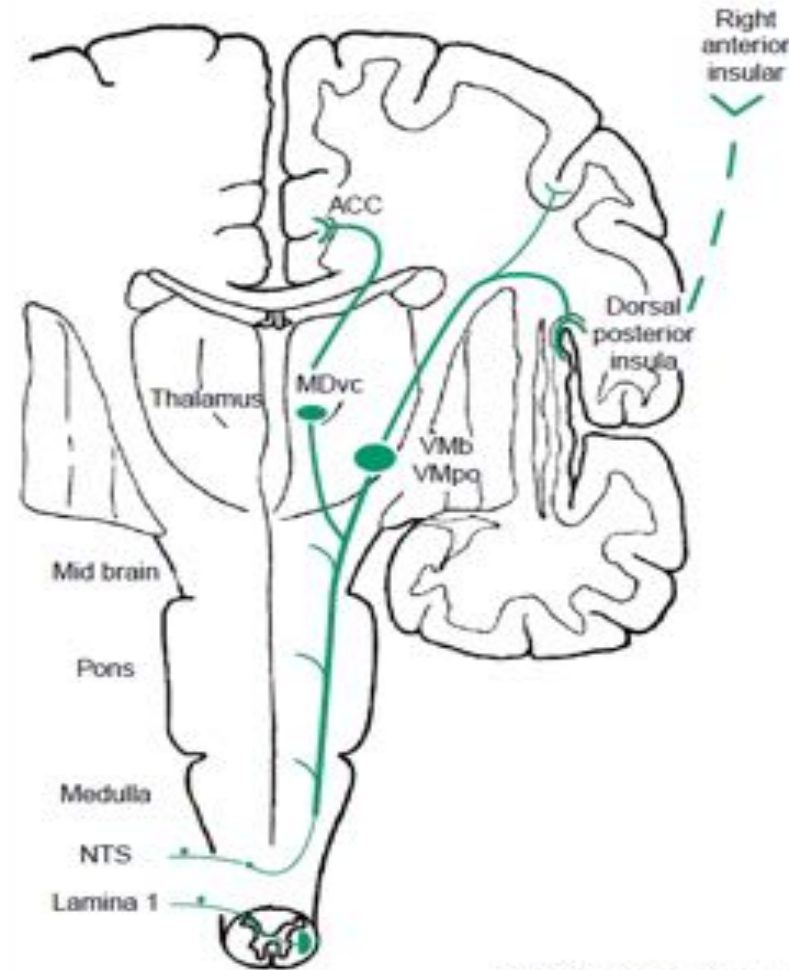
Les structures cérébrales de la continence et de la miction



- **Insula:** Dès le début du remplissage, activation initiale dans le **PAG** et l'Insula. L'Insula est la structure de l'**interoception** et des sensations subjectives de l'organisme.
- **CAA:** Avec le remplissage, activation dans le PAG et apparition d'une activation plus antérieure dans le CAA. Zone d'intégration des émotions et des sensations déplaisantes, douleur.
- **Cortex Préfrontal:** Activation avec l'accès à une conscience du besoin d'uriner.
- **Pons:** Centre activateur de la miction. Le réflexe mictionnel est engagé selon une cascade de réflexes coordonnés.

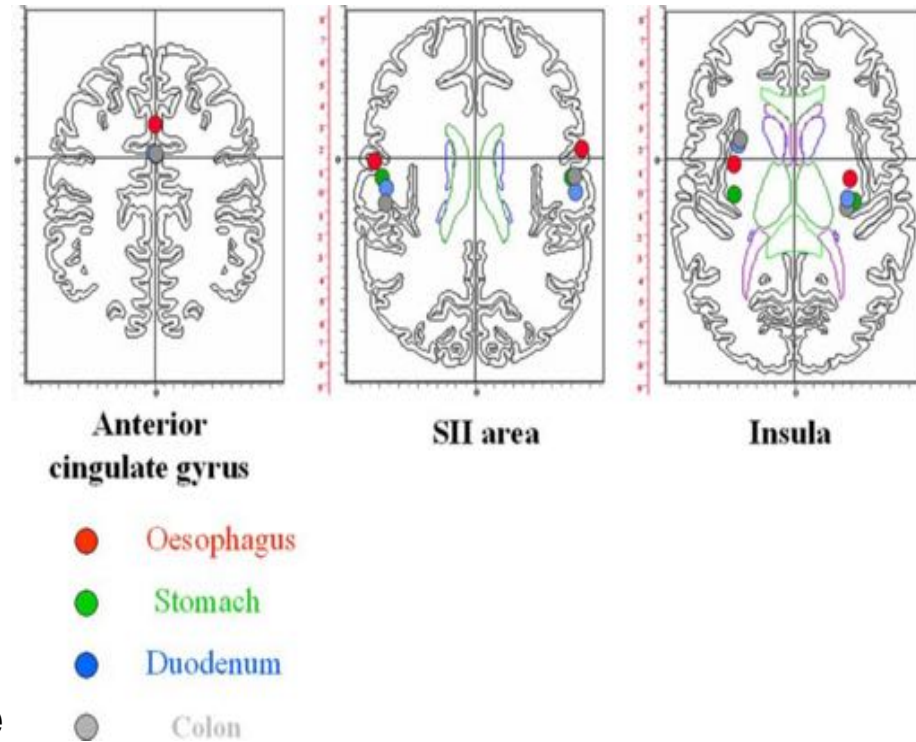
Interoception

- Définition jusqu' alors limitée à la **sensation viscérale**
- Composants sensoriels ou afférents de l' activité homéostatique:
 - Douleur (initiale/brulure secondaire)
 - Température
 - Prurit
 - Chaleur musculaire
 - Sensibilité viscérale (**plénitude viscérale**)
 - Flush
 - Nausée
 - Malaise
 - Faim
 - Soif
 - Gout
 - Sensation érogène
- Arguments neuroanatomiques et neurophysiologiques pour un **traitement commun de l' ensemble des informations du corps**
- Représente l' **organisation afférente** pour l' activité efférente sympathique et parasympathique.
- Les projections s' effectuent par l' intermédiaire d' une **voie unique thalamo corticale vers le cortex insulaire.**



Organisation somatotopique de l'interoception et de la douleur

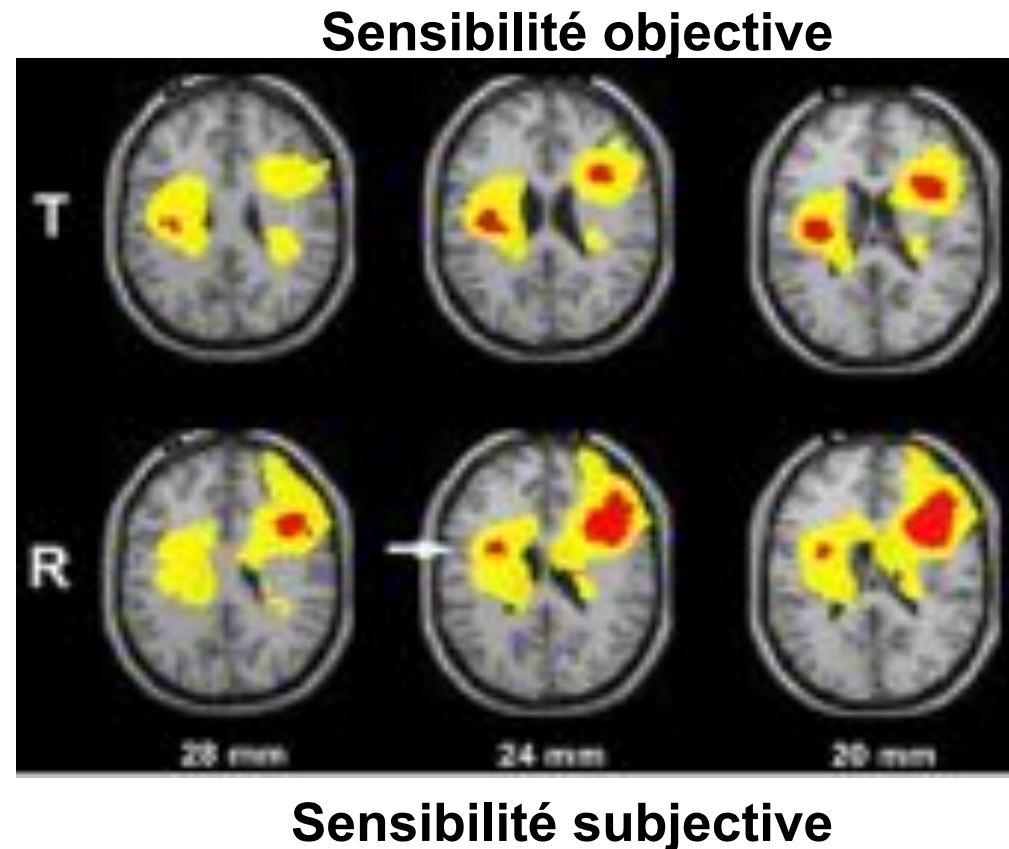
- Permet des corrélations topographiques d'identification et de localisation du stimulus
- Localisation dans la partie dorso postérieure de l'insula selon un gradient post/ant (Pied/Bouche)
- Prérequis pour une discrimination topographique de la sensation viscérale.
- Hypothèse d'une organisation somatotopique similaire pour les autres modalités interoceptives (plénitude viscérale, etc...)
- **Base théorique pour des neurones ne codant spécifiquement que pour le besoin?**



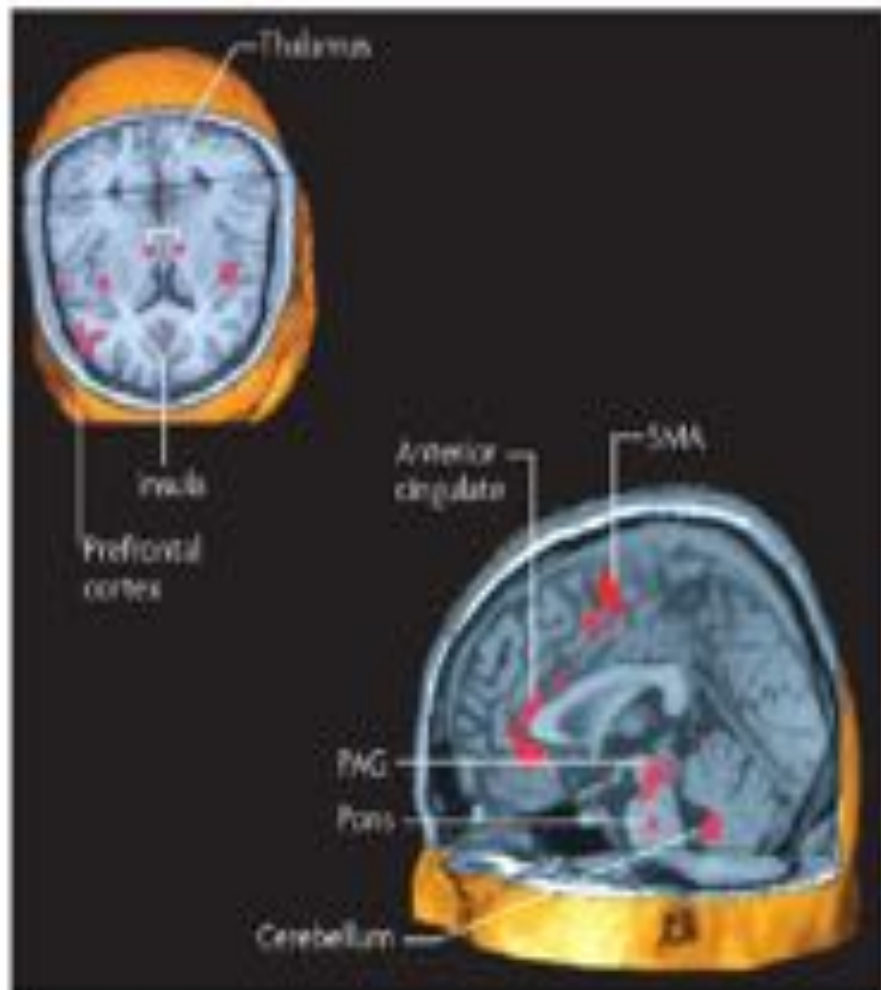
Organisation somatotopique de l'interoception

Cerveau interoceptif

- Activation distincte dans le cortex insulaire de l'application de froid à des gradients croissants et de la perception subjective du degré de changement de température.
- Il existe des zones d'activation distinctes de l'activation d'une modalité sensorielle et de son évaluation subjective
- La zone insulaire médiane est une zone intégrative de l'ensemble des informations pour une représentation subjective d'un stimulus

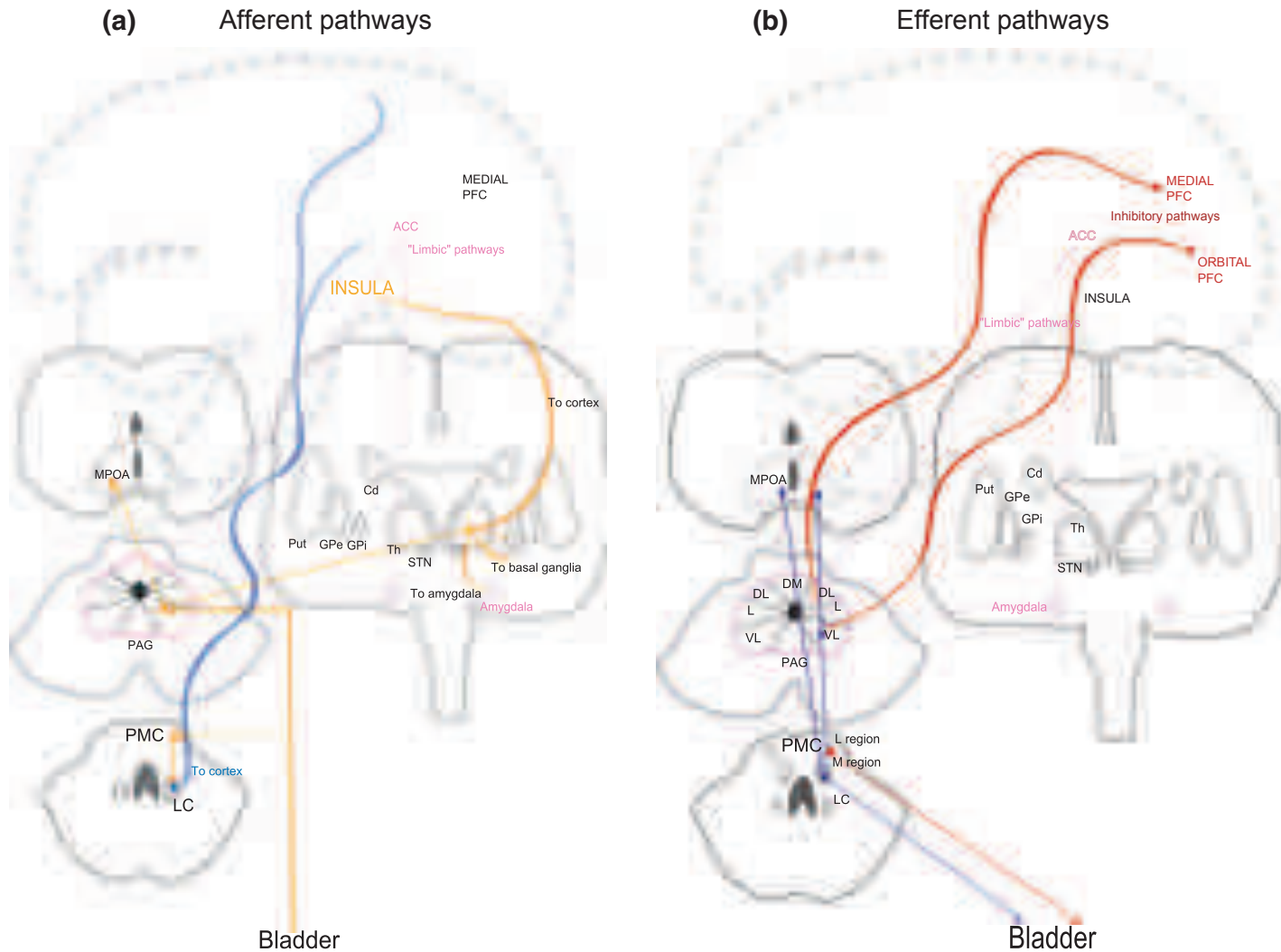


Les structures cérébrales de la continence et de la miction



- **Insula:** Dès le début du remplissage, activation initiale dans le **PAG** et l'Insula. L'Insula est la structure de l'**interoception** et des sensations subjectives de l'organisme.
- **CAA:** Avec le remplissage, activation dans le PAG et apparition d'une activation plus antérieure dans le CAA. Zone d'intégration des émotions et des sensations déplaisantes, douleur.
- **Cortex Préfrontal:** Activation avec l'accès à une conscience du besoin d'uriner.
- **Pons:** Centre activateur de la miction. Le réflexe mictionnel est engagé selon une cascade de réflexes coordonnés.

Circuits présumés chez l'homme



En synthèse

Hypothèses actuelles d'un circuit fonctionnellement modulable des structures de la continence et miction

- Le circuit mictionnel à besoin normal (ou sans besoin?) impliquant les centres de la décision, du jugement et de la motivation.

lat/med PFC: Cortex Pré Frontal DL/Med

THAL: Thalamus

INS: Insula

- Le circuit mictionnel de sauvegarde (besoin urgent) impliquant les centres de l'attention ,du contrôle volontaire et de l'activation sympathique (alerte tonique)

ACC: Cortex Cingulaire Ant

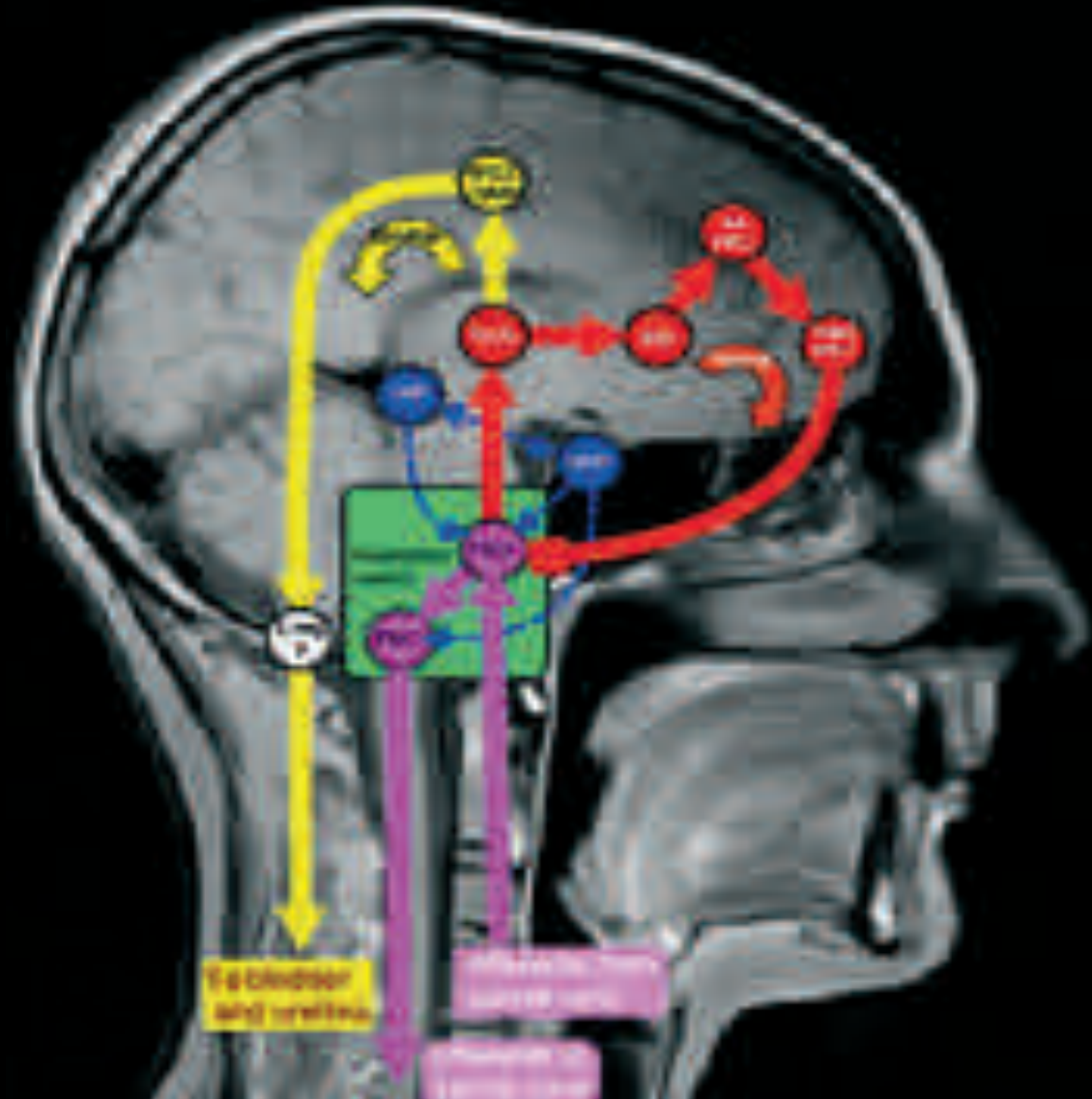
ASM: Aire Motrice Supplémentaire

L: PMC

- Le circuit limbique impliqué dans la miction de sécurité ou des altérations de la conscience

HIP: Complexe paraHippocampe(Amygdale,etc)

HYP: Hypothalamus



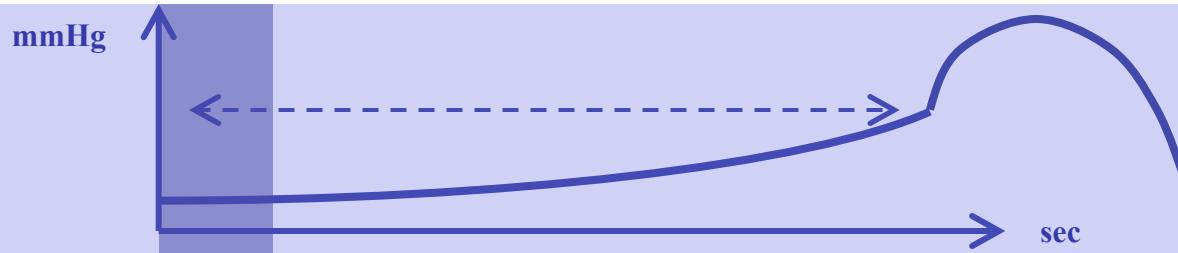
En synthèse

- Comportement mictionnel relève:
 - Système élaboré et flexible (programme moteur orienté vers un but)
 - Dépendant du vécu et de l'environnement de l'individu
 - De l'intégrité des ressources cognitives de haut niveau(Attention , Fonctions executives)
- La miction ne constitue que la partie « pré-câblée » du programme
- En condition pathologiques , comportement mictionnel peu adaptatif
- Les émotions modulent la prise de décision et le comportement (mictionnel?)
- Le cortex insulaire droit et le cortex cingulaire (Moy Ant) sont les structures d'intégration des influences viscérales, subjectives, motivationnelles et de relai pour une réponse végétative adaptée.

Les données physiologiques

- Le **besoin** relève
 - d' une organisation sensorielle **périphérique** (quatre notions)
 - intégration **centrale**.
- La miction est un ensemble coordonné par **commutation d' un réflexe spino bulbo spinal** à partir des structures supra pontiques.
- Il existe une activité musculaire lisse permanente non liée à la miction

Activité musculaire lisse spontanée à l'état de repos



Lapin

Détrusor



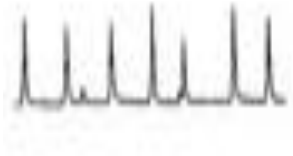
Col



• C'est une activité myogénique classique:

- Elle est spontanée
- Elle persiste sous antagonistes des récepteurs de la neurotransmission (ACh, ATP)
- Elle résiste à la TTX

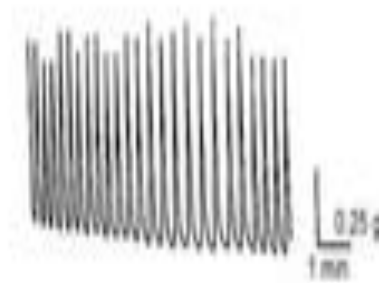
Cochon



• Elle a des spécificités:

- Pas de fusion tétanique
- Fréquence de battement unitaire < fréquence de contraction

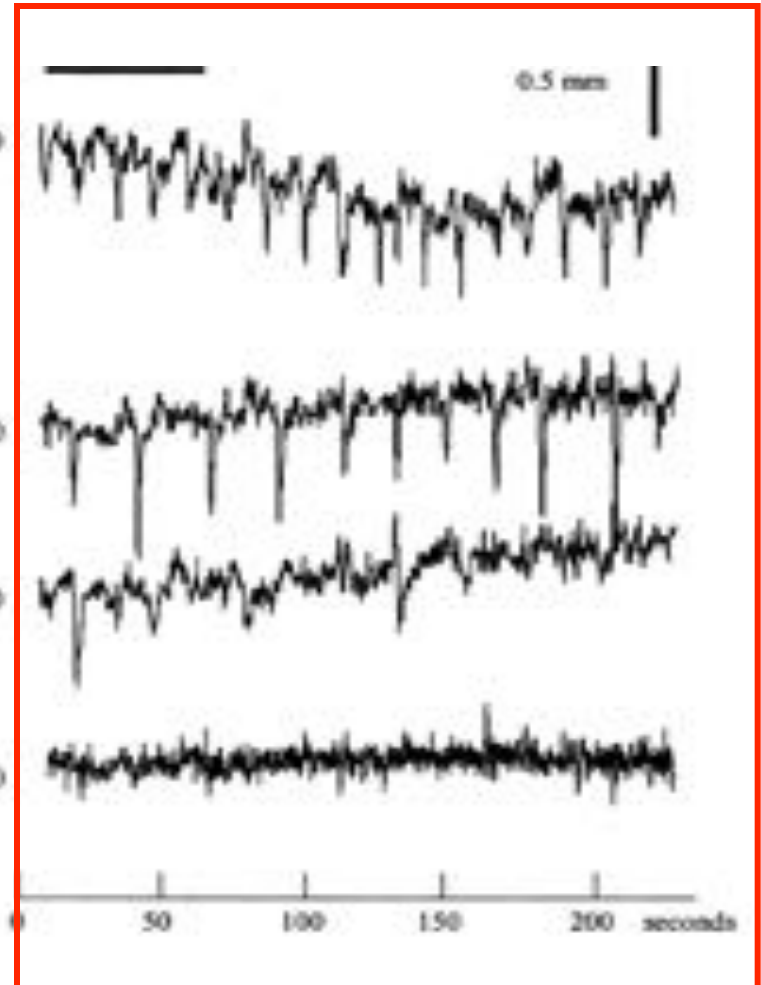
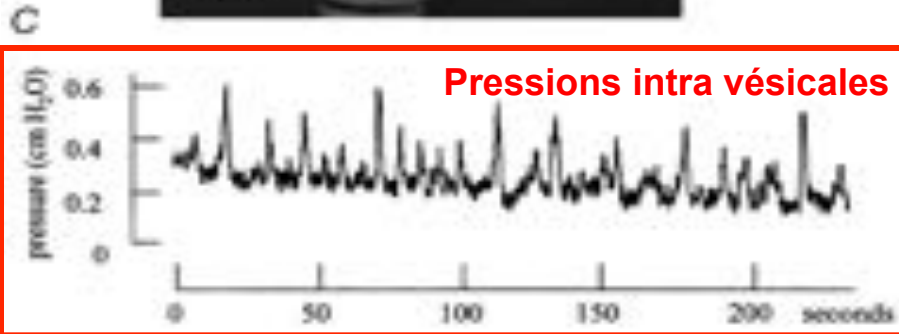
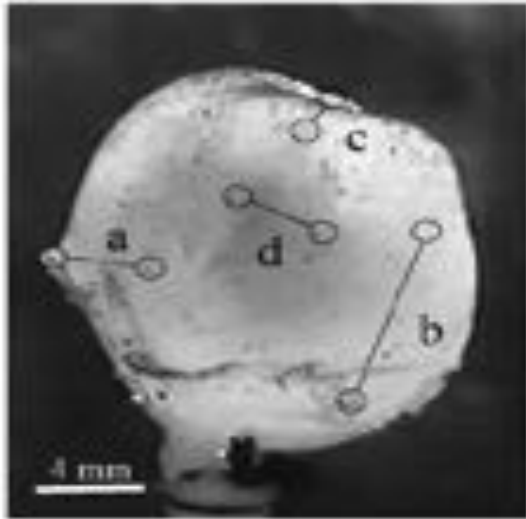
Homme



Activité phasique autonome chez le cochon d'Inde

(Drake MJ et al . Exp Physiol, 2003)

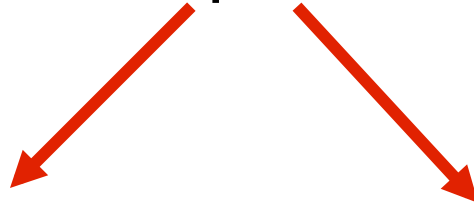
Micromouvements asynchrones



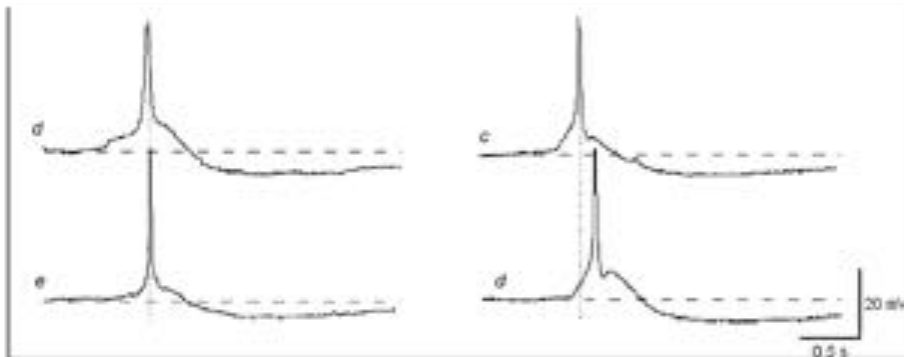
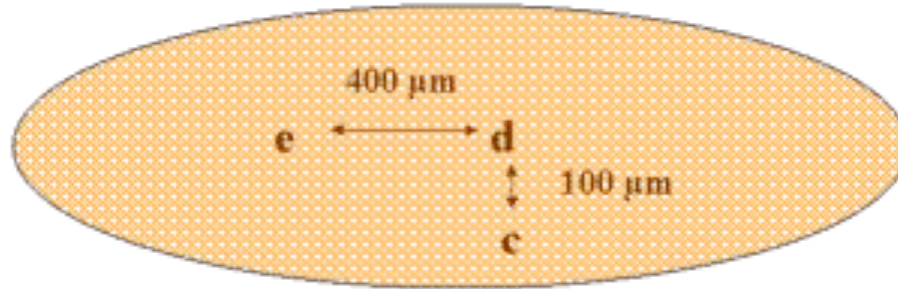
Pourquoi l'activité spontanée contractile n'a-t-elle pas d'expression manométrique ?

- Deux notions:
 - Faible couplage inter cellulaire au sein des faisceaux musculaires
⇒ absence de fusion tétanique.
 - Faible couplage entre faisceaux musculaires
⇒ pas d'activation pariétale synchrone

Pourquoi l'activité spontanée contractile n'a-t-elle pas d'expression manométrique?

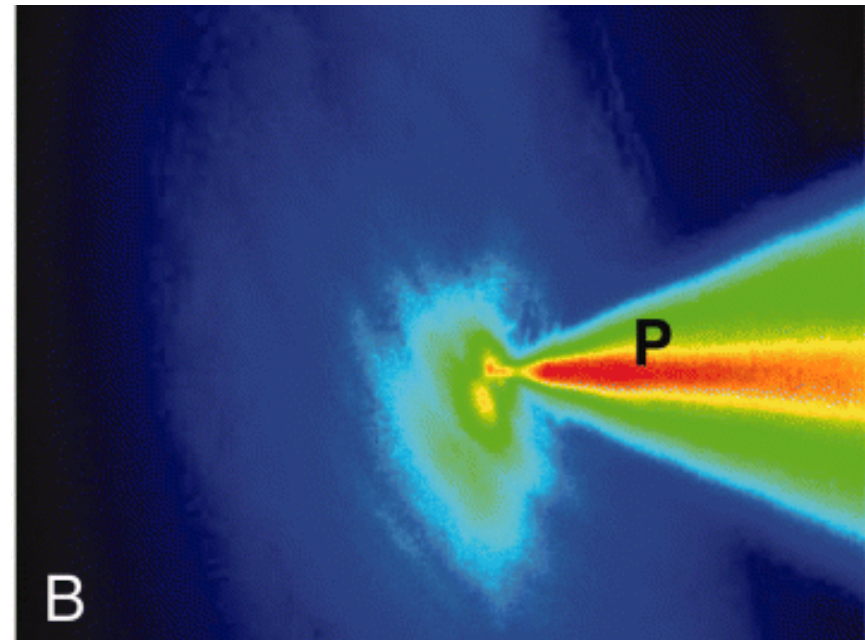


Pas de couplage électrique de continuité



Hashitani et al, Br J Pharmacol 2003

Faible solution de continuité inter cellulaire par les jonctions communicantes

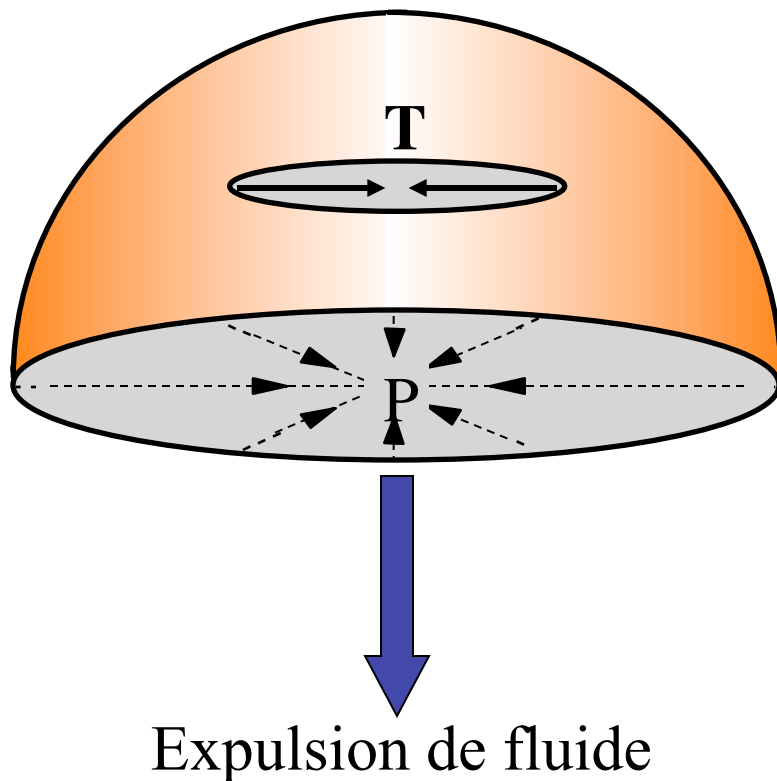


Neuhaus et al BJU International 2005

Rapport de la pression à la tension pariétale

Définition d'une tension active

La contraction musculaire de la paroi vésicale génère une pression intra vésicale



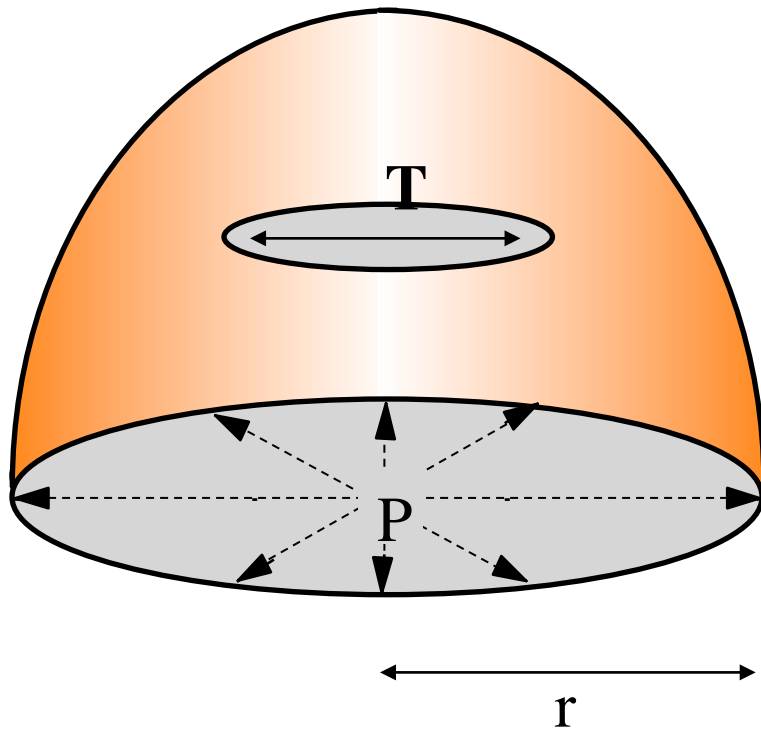
La contraction du muscle vésical génère une pression hydrostatique au sein de l'enceinte

L'amplitude de la variation de pression est fonction des dimensions de l'enceinte

Loi de Laplace

Rapport de la pression à la tension pariétale

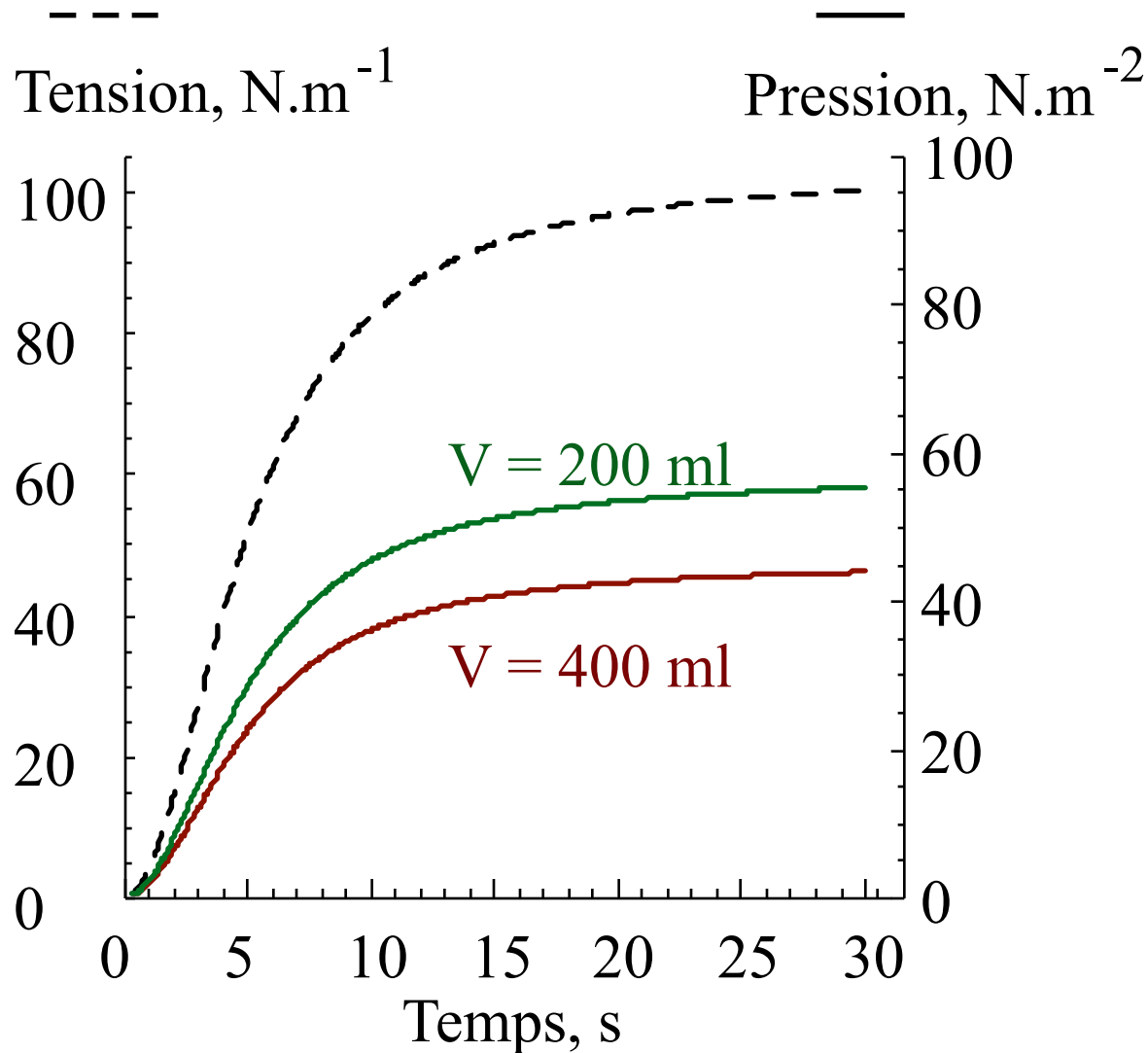
La loi de Laplace



Dans sa forme la plus simple

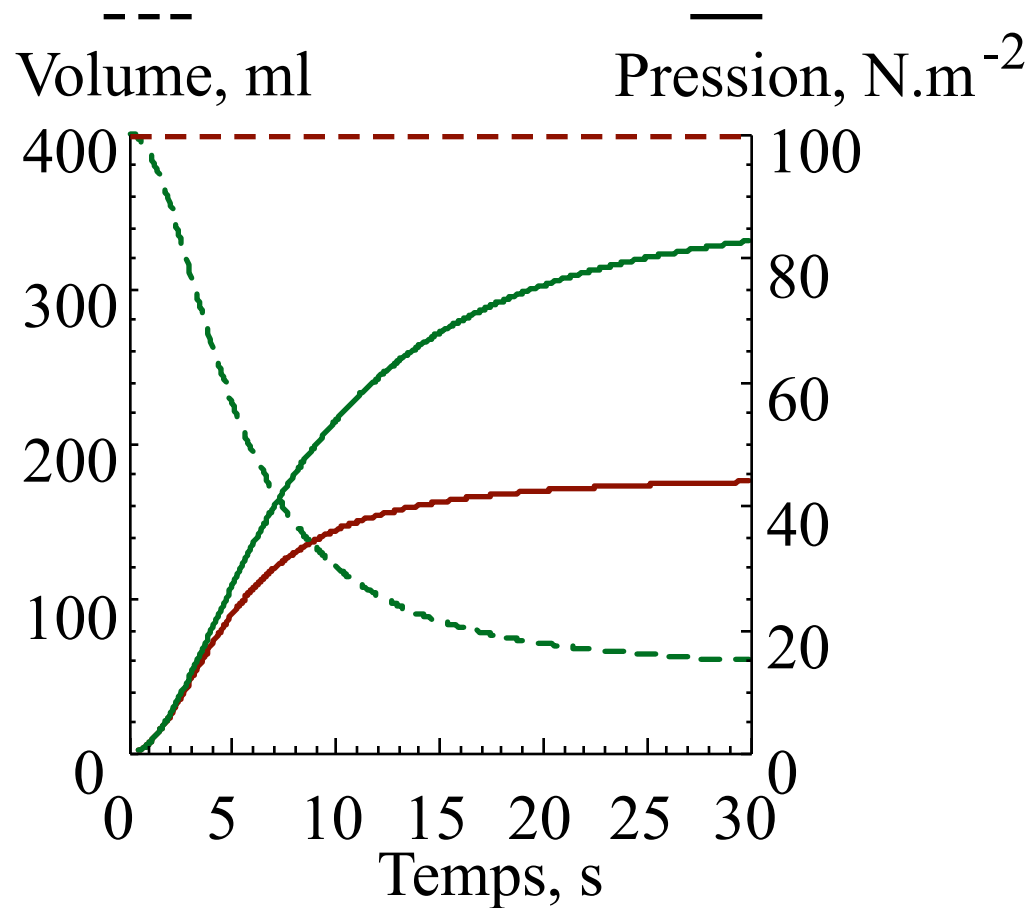
$$P = \frac{2T}{r}$$

La pression à un moment donné dépend du volume de la sphère



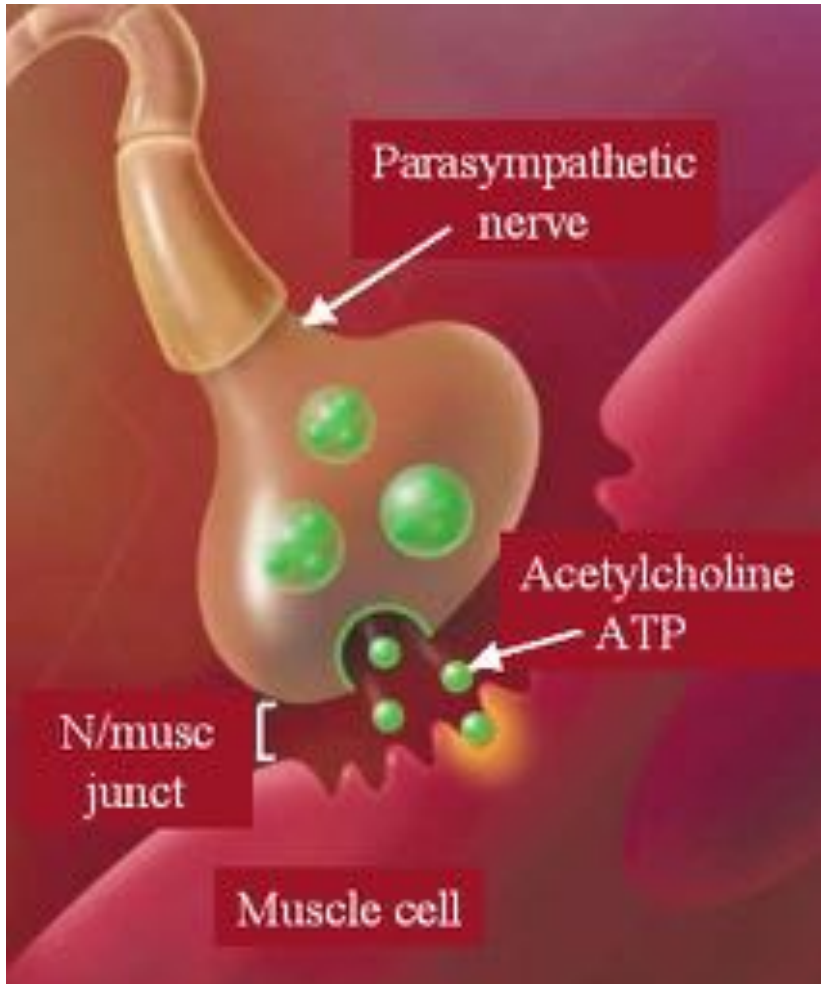
Les valeurs de pressions prises isolément ne donnent aucune information simultanée sur le niveau de contraction/tension développée par le muscle vésical

Pressure changes during a diminution of volume

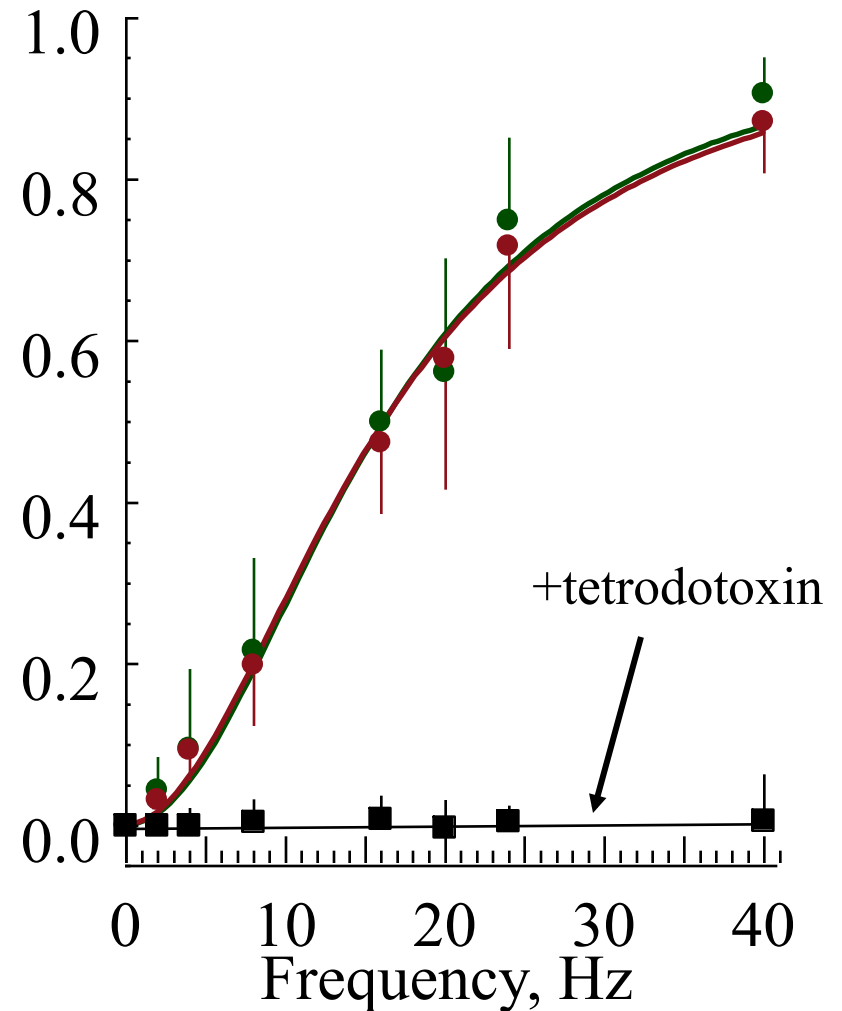


Pour optimiser l'efficacité du système, la réduction du volume (lors de la miction) doit s'accompagner d'une augmentation de la pression

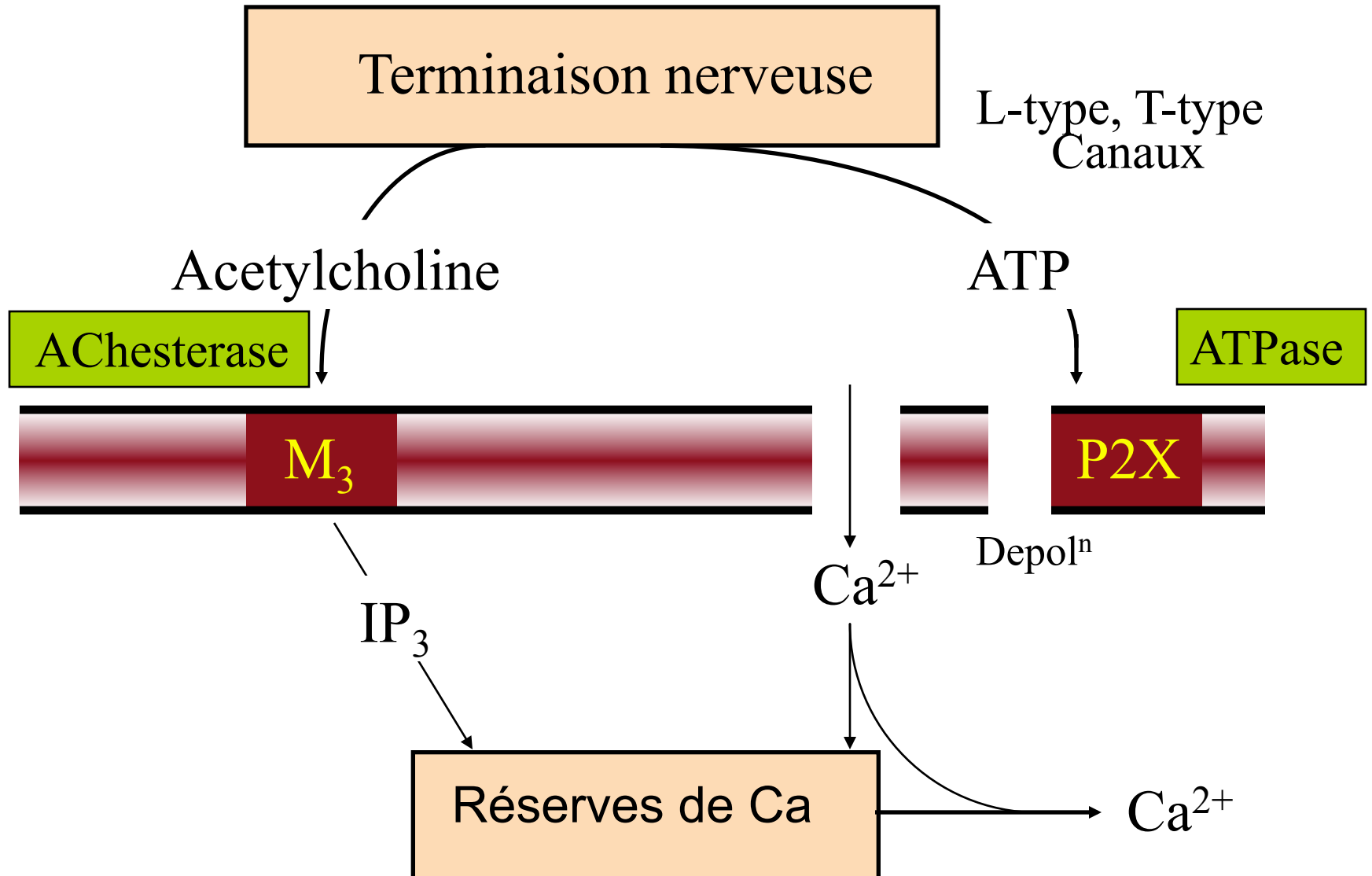
Les facteurs qui déterminent la force contractile



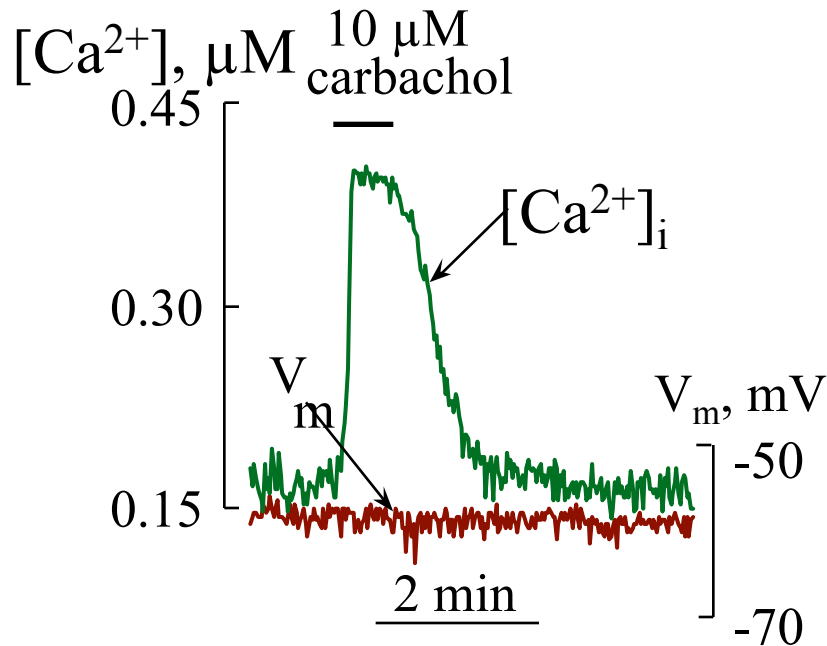
Contraction
(max = 1.0)



Activation contractile des cellules musculaires lisses du détrusor.

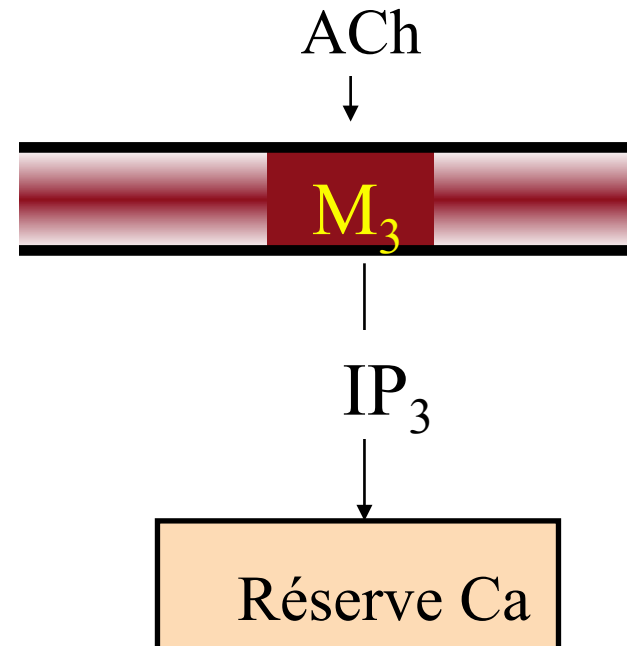


Comment la concentration Ca^{2+} augmente - ACh?c



1

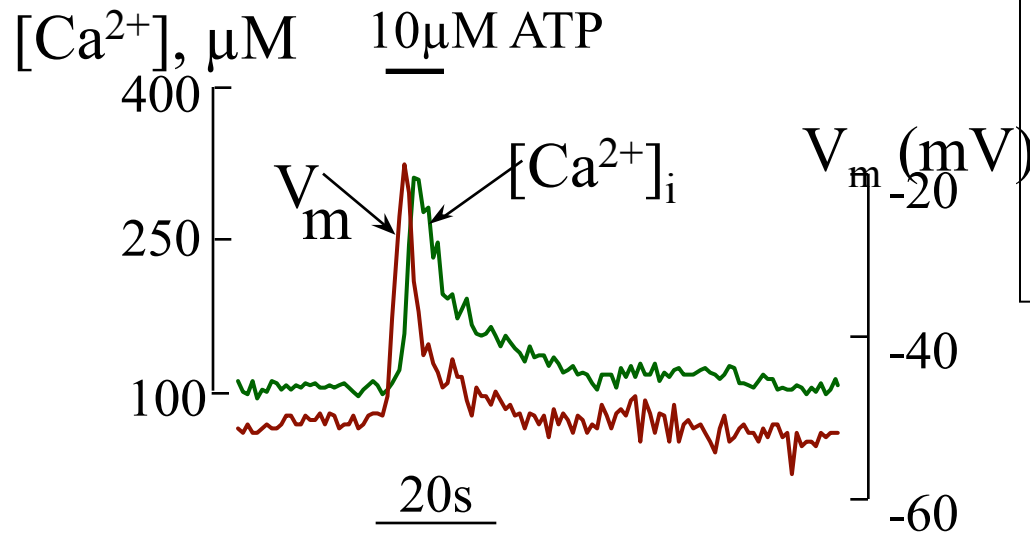
- ACh fixe un récepteur M_3
- Le récepteur M_3 active une G-proteine pour provoquer le relargage de l' IP_3



2

- IP_3 fixe un récepteur des réserves de Ca^{2+} intra cellulaire.
- La fixation au récepteur conduit à un relargage du Ca^{2+} au sein du sarcoplasme

Comment la concentration Ca^{2+} augmente – ATP?

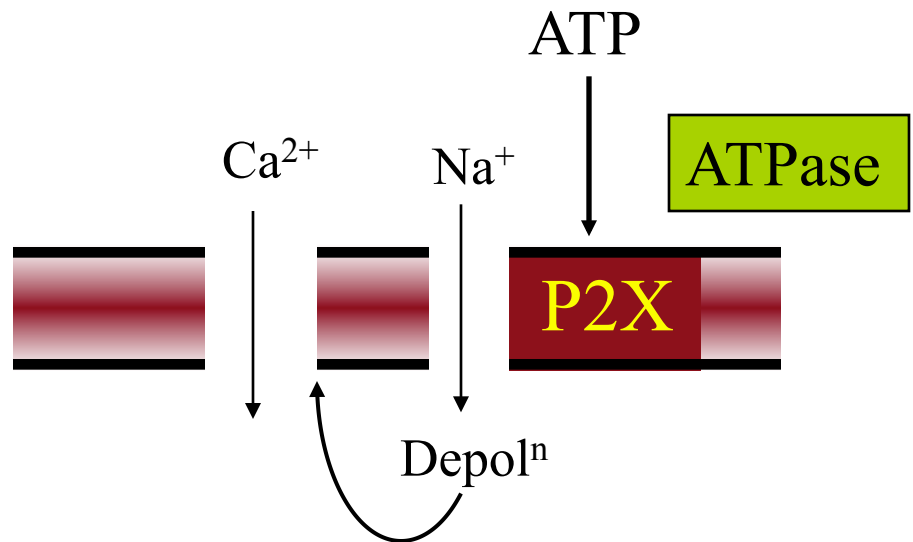


1

- ATP fixe un récepteur P2X_1
- Le P2X_1 est un récepteur ligand couplé à un canal Sodium qui génère la dépolarisation membranaire

2

- La dépolarisation membranaire ouvre les canaux Ca^{2+} .
- L'influx de Ca^{2+} augmente la concentration intra cellulaire




En synthèse

Données physiologiques

- **Versant afférent**
 - Les récepteurs sensoriels impliqués dans l'élaboration du besoin codent pour la pression ET le volume
 - La décharge des afférents sensoriels est modulée par:
 - des processus de sensitization des terminaisons nerveuses
 - l'urothélium qui est une extension de l'innervation afférente et exprime des transmetteurs
 - un réseau cellulaire inter connecté au niveau du sous urothélium
- **Versant efférent**
 - Il existe une activité phasique musculaire lisse indépendante de l'activité mictionnelle contractile
 - Cette activité est modulée:
 - par les propriétés de la cellule musculaire lisse (activité myogène)
- **Le réflexe mictionnel** spino bulbo spinal est sous contrôle tonique inhibiteur des structures cortico diencéphaliques. La miction est engagée par un phénomène de commutation au niveau du pons.

En synthèse

- La miction est une activité motrice programmée s'intégrant dans le cadre générique d'un comportement moteur orienté vers un but.
- La mise en jeu du réflexe mictionnel n'est qu'un des aspects ultimes (partie pré câblée du programme)
- Etapes préliminaires:
 - Transformation d'une sensation inconsciente en une sensation consciente?
 - Prise en compte de l'ensemble des paramètres maintenant l'homéostasie.
 - Prise en compte de l'environnement
 - Place d'autres paramètres individuels dans l'interface perception / prise de décision.
- Le cortex insulaire et le cortex cingulaire (Moy Ant) sont les structures d'intégration des influences viscérales affectives, motivationnelles et de relai pour une réponse végétative inconsciente.
- Des arguments théoriques pour une programmation de la miction sans besoin:
 - La théorie du codage prédictif du cerveau
 - La théorie des marqueurs somatiques



L'équilibre vésico sphinctérien repose autant sur les processus qui modulent la prise de décision (Système exécutif) que ceux qui régulent la perception consciente des sensations viscérales.