


Physiologie des voies de la sensibilité et motricité vésicales

Jacques Kerdraon
DIU Neurourologie et Urodynamique
25/10/2012




1

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.



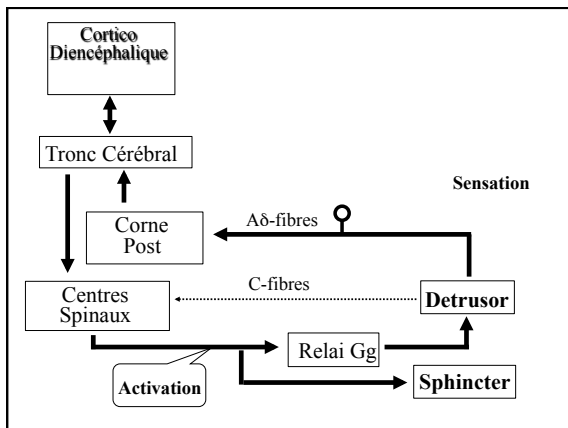
Introduction

- 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 parasymphatique.
- 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

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.

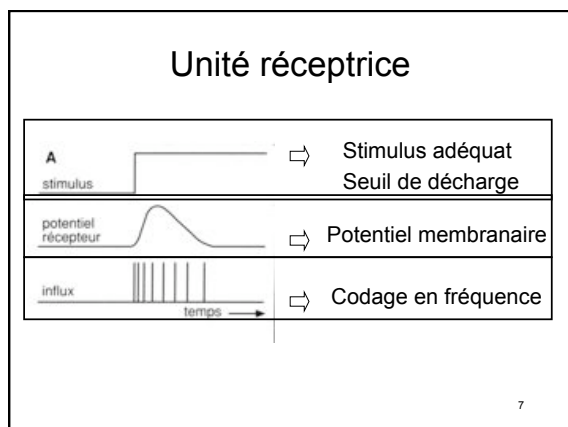
4



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.

6

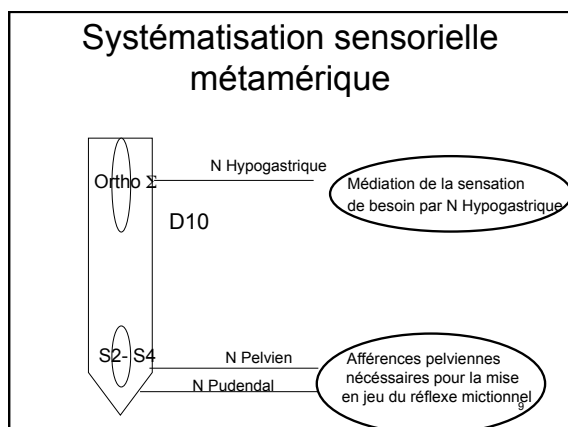


Unité réceptrice

Classification histophysiolgique des fibres nerveuses

Lloyd et Chang	Erlanger et Gasser	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
I	A α	12-20	70-120	sensorielle ou motrice
II	A β	5-12	30-70	sensorielle ou motrice
II	A γ	2-8	7-45	motrice
III	A δ	2-5	7-30	sensorielle
IV	C	<1-2	2-5	sensorielle

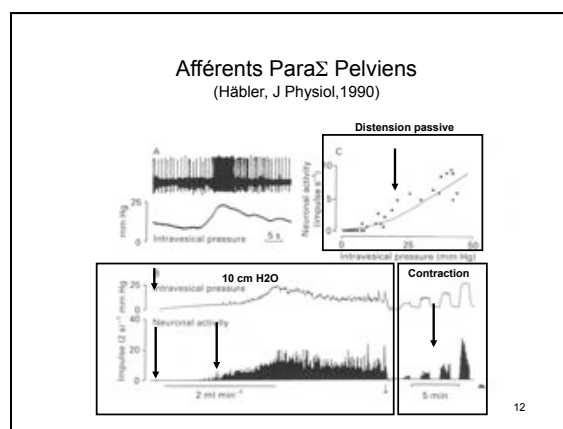
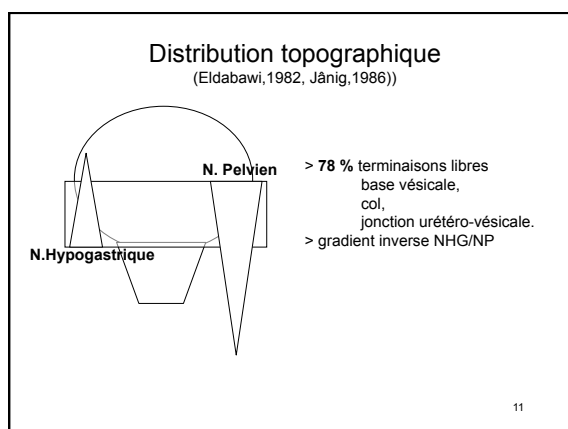
8



Systématisation 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)
10



Afférents OrthoΣ Hypogastriques

Distension passive

Contraction

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

Conditions physiologiques

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

Seuil de décharge

14

Conditions de remplissage supra-physiologique

(Jänig et al, J Aut Nerv Syst)

15

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 **Aδ** 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.**

16

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?

17

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

(Shea et al, J. Neurophysiol. 2000)

Pression	Aδ / C	Aδ / C
	Aδ / C	Aδ / C

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

18

Deuxième notion: Sensitisation 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)
 - Osmolarité (2000 mosmol/kg) (Dehydration)
- Variations de la diurèse?
- Stimulations répétitives, remplissages répétés?

Mais aussi en condition pathologique:

- Inflammation
- Acido-cétose diabétique
- Lésion neurologique

19

Sensitisation des afférents:

20

Sensitisation 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)

21

Sensitisation des afférents: Deux conséquences...

2) Induit une réponse efférente des afférents viscéraux

- Stimulus nociceptif ⇒ Fibres C à haut seuil
 - vasodilatation
 - extravasation plasmatique
 - production de mastocytes
 } Inflammation neurogène
- Mécanisme supposé d'un réflexe d'axone

22

En synthèse:

- L'organisation sensorielle périphérique vésicale est sous-tendue par trois populations de nerfs afférents fonctionnellement distincts:
 - Un **contingent A** 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** « sensitisé » dans les conditions pathologiques (inflammation, obstruction)
- Il existe une fonction autonome « décentralisée » des afférences par la mise en jeu de « réflexes périphériques » (**Sensitisation**)

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

23

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

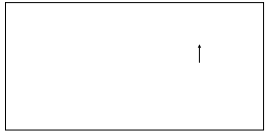
Troisième notion: Le rôle de l'urothélium

Andersson KE, 2004
24

Troisième notion: Le rôle de l'urothélium

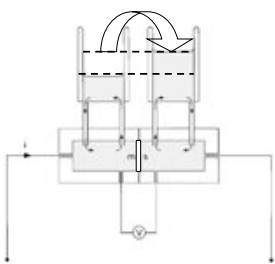
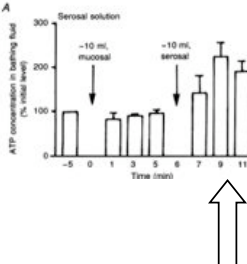
- Barrière.
- Fonction sensorielle (réception-transduction-modulation).

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



25

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

(Ferguson, J Physiol 1997)

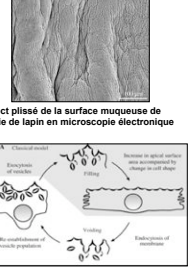
26

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

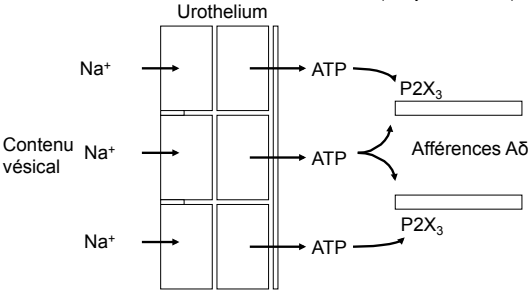
↑ Uroplakine III, rôle de l'AMPc



27

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)



28

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

Détection → **Modulation**

Mécanique → R → X

Chimique → R → X

Transduction

29

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 αβ	Sous Unités αβ
NGF	P75/trk A	P75/trk A
Neurotoxines		
Cible exprimée		
Capsaïcine / RTX	TRPV1	TRPV1
Toxine Botulique-A	SNAP-25	SNAP-25

30

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

Urothelium

- αβ → NE ← Neurone adrénergique
- M → ACh ← Neurone cholinergique
- P → SP ← Neurone sensible
- P → ATP ← Neurone sensible

Neurone adrénergique

Neurone cholinergique

Neurone sensible

(de Groat et al 2004)

31

L' ACh est synthétisée et libérée par l' urothelium chez l' homme
(Yoshida M, et al Urology. 2004)

Urothélium X 100

Détrusor X 100

ACh release, pmol/g tissue

Age, year

$y = 0.001x - 0.007$
 $r = 0.760$

% Increase in ACh release

Resting tension

0 1 2 3 4g

0 1 2 3 4g

A. Urothelium (+)

B. Urothelium (-)

32

L' urothélium exprime des récepteurs cholinergiques
(Kim SH et al, BJU International . 2006)

- 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.
- 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.

Oxybutinine
Toltrérodine
Trospium

Carbacholine

Oxybutinine
Toltrérodine

Carbacholine

Trospium

33

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)

40
30
20
10
0

0 1 2 3 4g

Trospium
Oxybutinine
Toltrérodine

Taux d'excrétion urinaire

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

(Park RW et al. Curr Urol Rep 2003 Kim SH et al. BJU International 2006)

34

En synthèse:

- L' innervation sensorielle périphérique vésicale est sous-tendue par trois populations de nerfs fonctionnellement distincts:
 - Un contingent A 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 éfférente)
 - 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?

35

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

uro

50 μm

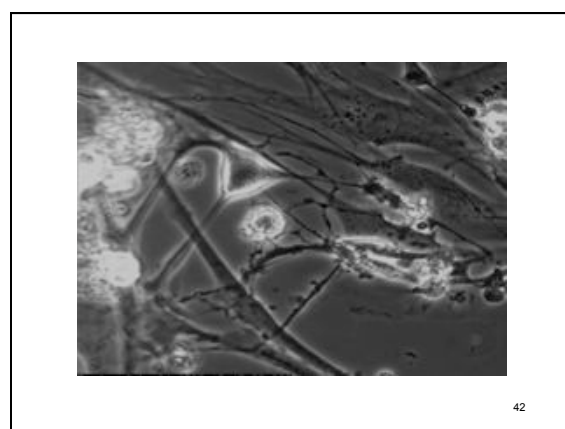
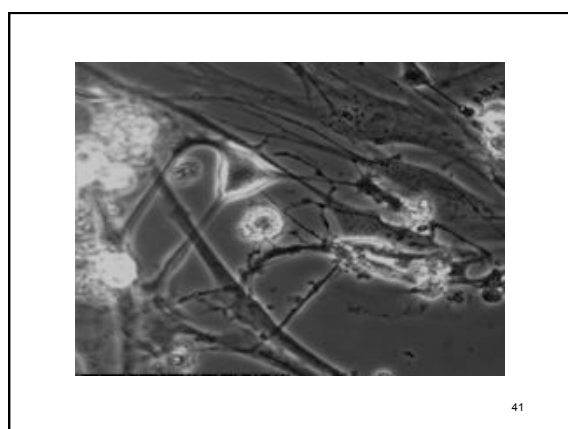
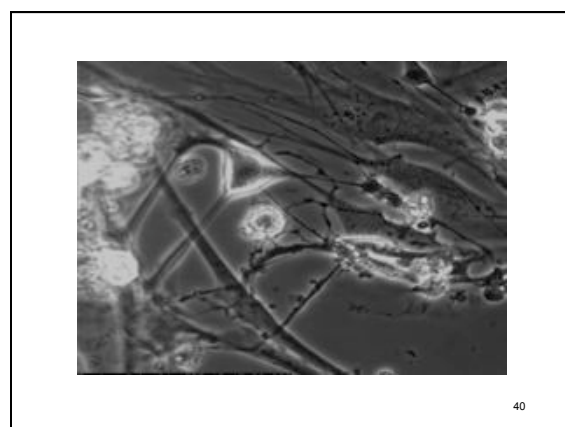
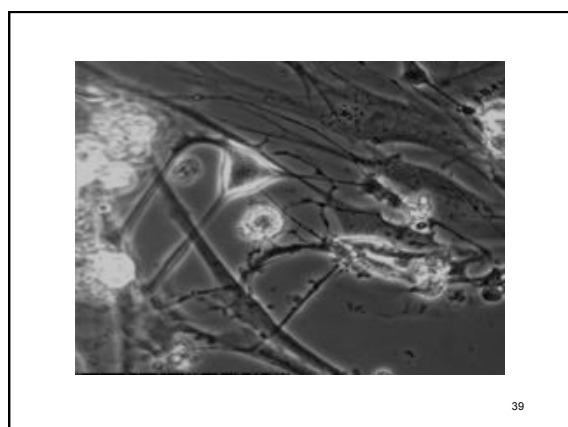
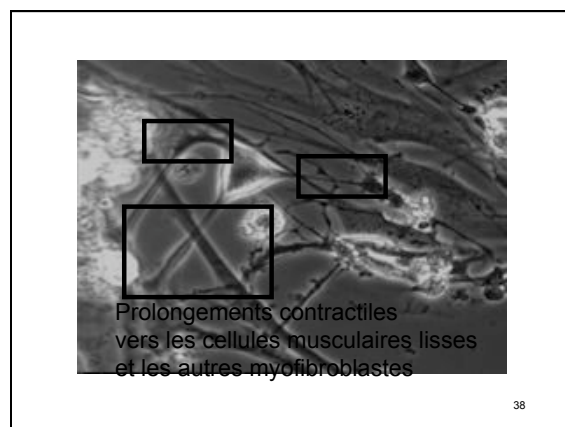
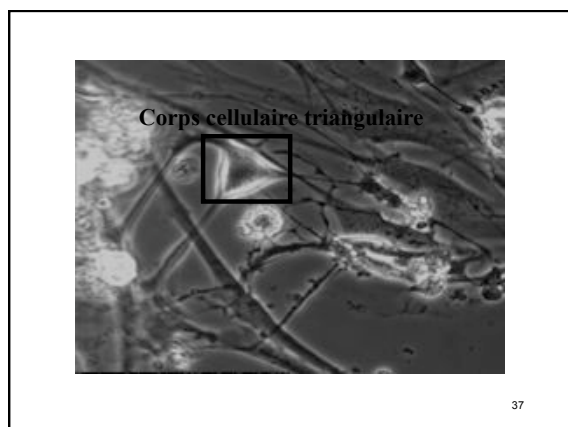
100 μm

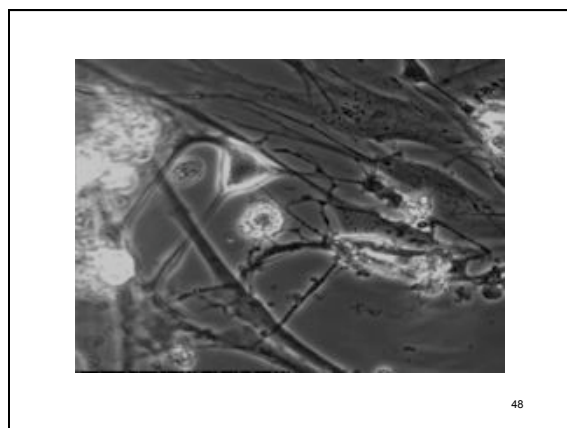
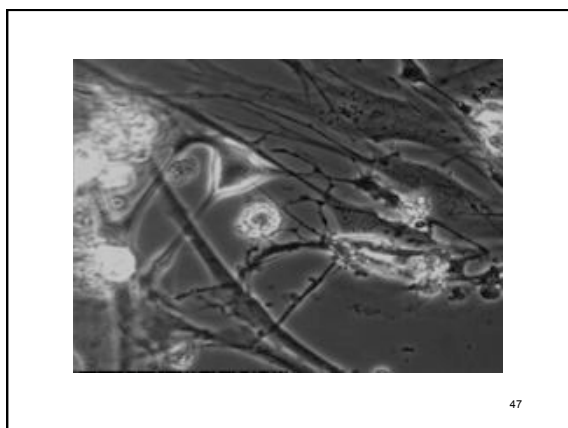
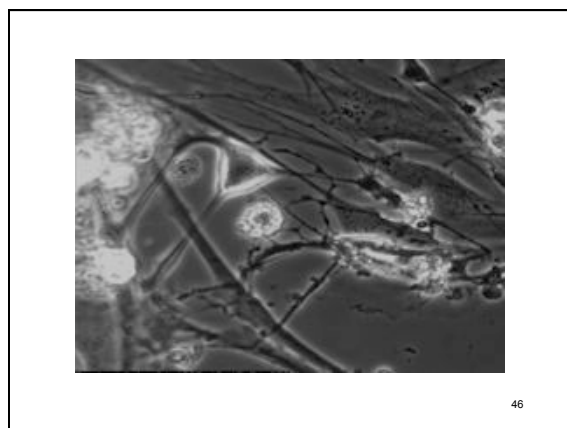
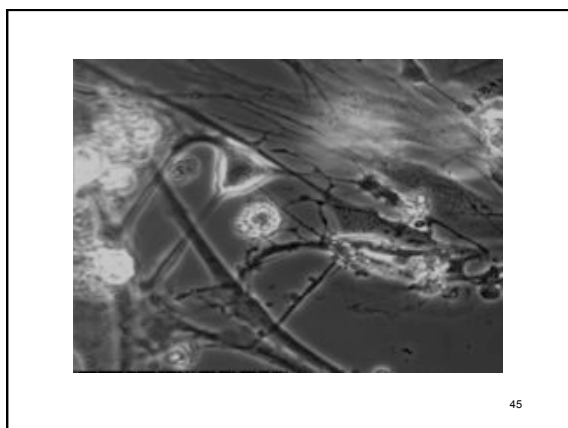
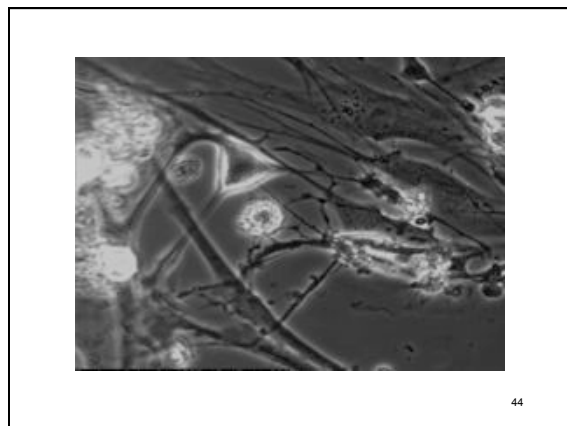
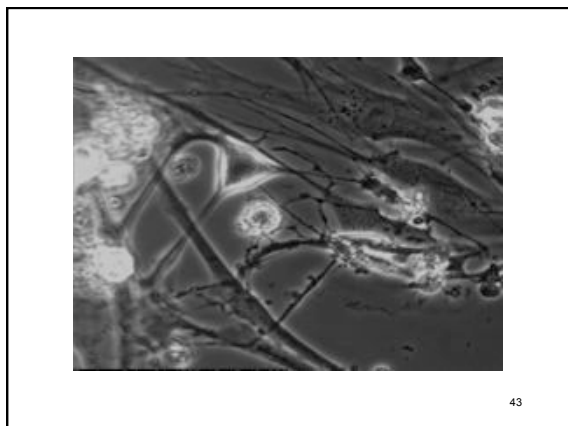
Interstitial cell layer

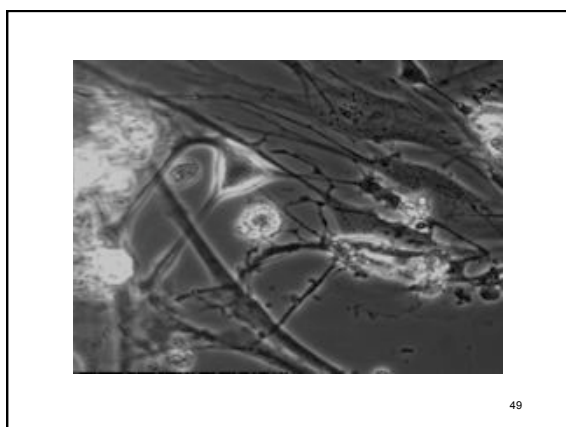
Cx43

ChAT

CGRP







Quatrième et dernière notion: Le rôle des myofibroblastes

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

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

50

Les données physiologiques

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

51

Imagerie fonctionnelle

- Compréhension de l' intégration supra-spinele 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 (↗ ou ↘) en réponse
 - à une variation du volume de 0 à CVF
 - aux différents stades du besoin → besoin impérieux

Certaines zones cérébrales augmentent leur activation avec le remplissage

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

(Athwal et al, *Brain* 2001)

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

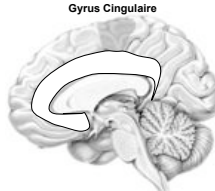
SPM t, p<0.05 non corrigé

(Athwal et al., *Brain* 2001)

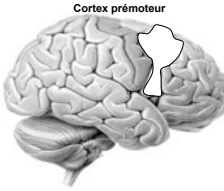
54

- 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.

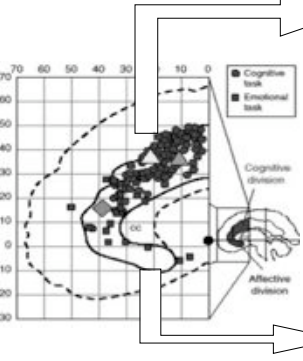
Gyrus Cingulaire



Cortex prémoteur



55




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

STROOP

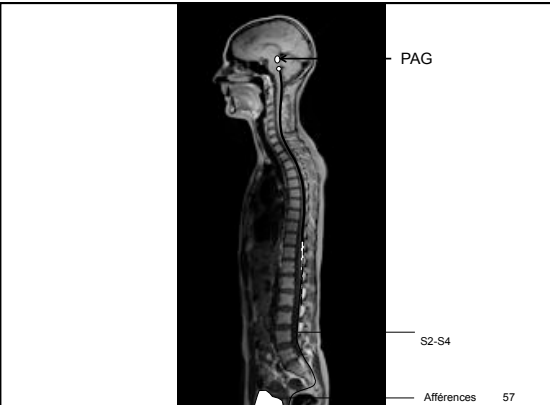
VERT	ROUGE
ROUGE	BLEU
BLEU	VERT
NOIR	NOIR
BLEU	VERT
ROUGE	BLEU
VERT	NOIR
NOIR	ROUGE
ROUGE	BLEU
BLEU	VERT

(a) (b) (c)

Emotion, Sensations viscérales



56

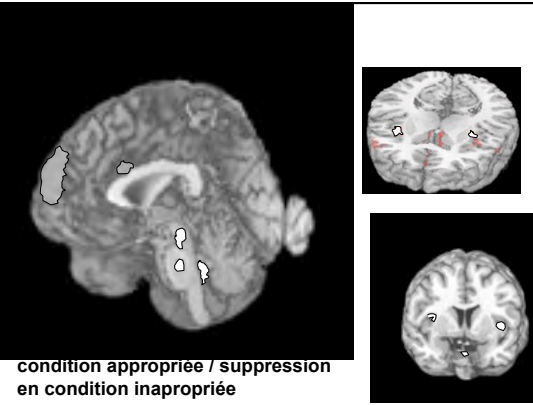


PAG

S2-S4

Afférences
-Pelviennes
-Musclo-articulaires


57



condition appropriée / suppression en condition inappropriée

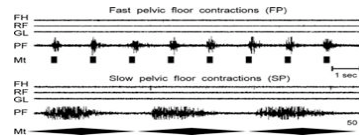
Kavia et Fowler 04

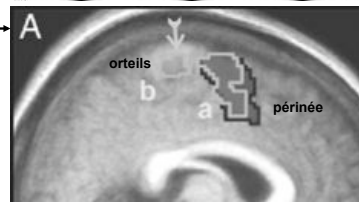
Représentation corticale des muscles périnéaux



Fast pelvic floor contractions (FP)

Slow pelvic floor contractions (SP)





orteils a b périnée

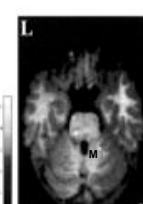

•a: AMS (Aire Motrice Suppl)
•b: Lobule para central

(Schrum A et al, J Urol, 2011)

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

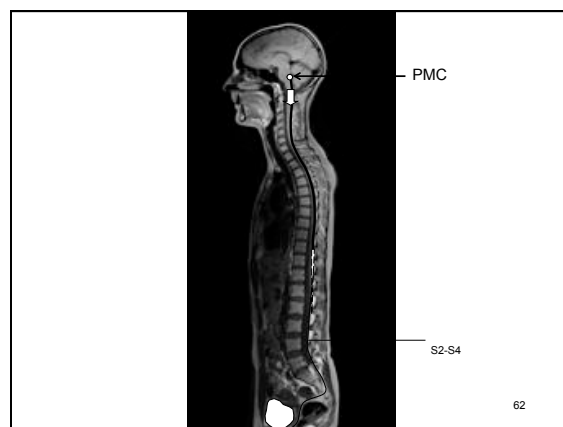
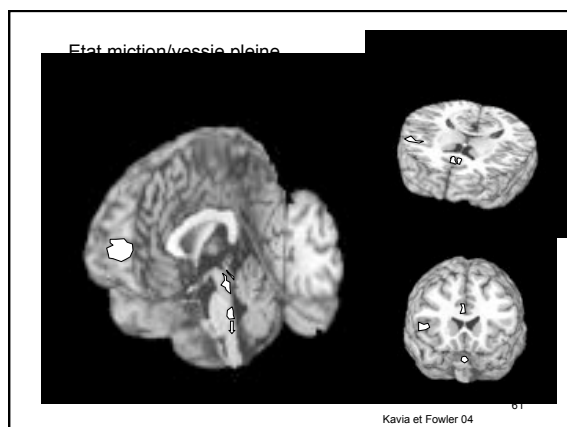
Tegmentum pontique:

- 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

(Griffiths et al. 2002) 60



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.

(Kavia Rj et al, 2005)

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.**

(Craig AD et al, Trends Cog Sciences, 2004)

Les structures cérébrales de la continence et de la miction

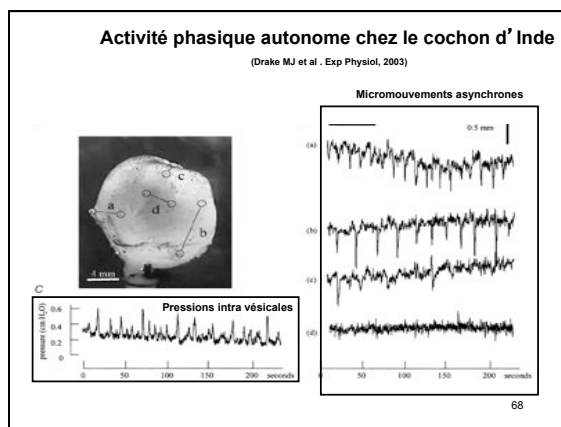
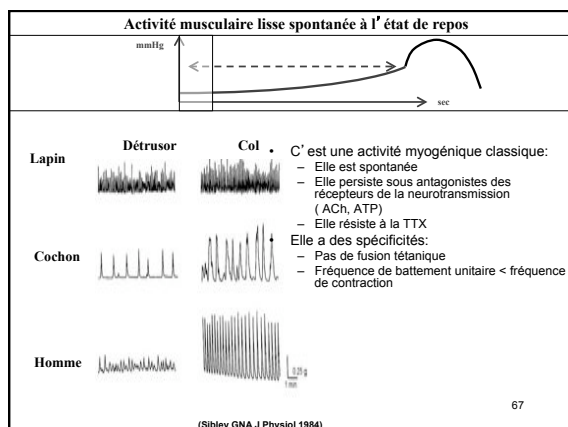
- **Insula:** Dès le début du remplissage, activation initiale dans le **PAG** et l'Insula. L'Insula est la structure de l'**interoception** et des sensations subjectives de l'organisme.
- **CAA:** Avec le remplissage, activation dans le PAG et apparition d'une activation plus antérieure dans le CAA. 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.

(Kavia Rj et al, 2005)

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

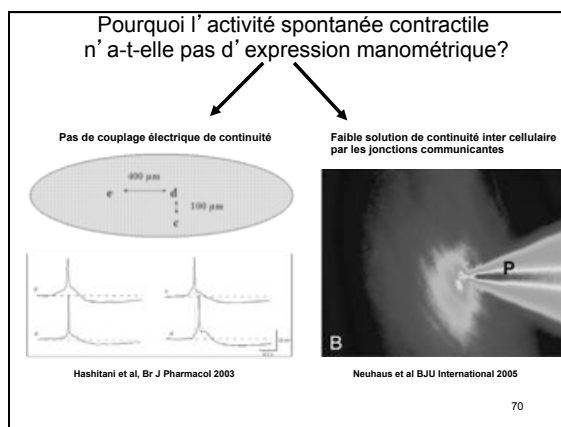
66



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 synchrones

69



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 diencephaliques. La miction est engagée par un phénomène de commutation au niveau du pons.

71