

■■■■ **Quand la circulation s'arrête, les transporteurs (du glutamate) passent la marche arrière.** L'augmentation massive des concentrations extracellulaires de glutamate (Glu) est depuis longtemps considérée comme la cause principale des dommages liés à l'ischémie cérébrale. Selon la « théorie excitotoxique », le Glu serait ainsi responsable de la nécrose cellulaire massive et aiguë au cœur de l'infarctus et de son extension secondaire dans la zone périphérique, dite « de pénombre ». Les mécanismes de mort cellulaire liés à des situations aussi complexes que celles qui sont engendrées par l'arrêt de la circulation sanguine ne peuvent être univoques. Toutefois, l'augmentation intracellulaire massive de $[Ca^{2+}]$ liée à l'activation des récepteurs NMDA par le Glu en est clairement un effecteur important [1]. Une controverse, due comme souvent à des résultats différents obtenus *in vivo* et *in vitro*, existe quant aux mécanismes qui président à la libération du Glu dans l'espace extracellulaire lors de ces accidents. Quatre mécanismes hypothétiques ont été avancés : une libération vésiculaire, dépendante des concentrations extracellulaires de Ca^{2+} ; une libération du Glu par exocytose standard ; une libération astrocytaire ; enfin, l'action inverse des transporteurs qui assurent normalement la capture du glutamate par les neurones. Rossi *et al.* [2] montrent aujourd'hui que cette dernière voie est prépondérante. Une forte augmentation du courant transmembranaire entrant s'observe, après quelques minutes, lors d'une atteinte ischémique sévère. Cette altération de la polarisation membranaire découle clairement d'une augmentation de la stimulation des récepteurs du Glu (NMDA et non-NMDA), car elle est largement réduite par leur inhibition sélective. Cette augmentation du courant entrant reflète la dépolarisation anoxique qui est observée *in vivo* dans le cœur d'un infarctus focal [3]. Le rôle d'une inversion de l'activité des transporteurs du Glu dans l'augmentation des concentrations extracellulaires est démontré par les auteurs : en bloquant le passage de l'acide aminé

dans l'espace extracellulaire à l'aide d'un agoniste glutamatergique à transport très lent, qui entre en compétition avec le Glu pour les sites transporteurs, ils empêchent en effet également la dépolarisation membranaire post-synaptique. Lors d'une ischémie, les transporteurs agiraient donc, à l'inverse de la situation physiologique, en chassant le glutamate intracellulaire vers l'extérieur. Au lieu d'assurer leur rôle normal, qui tend à limiter l'accumulation extracellulaire de la molécule excitotoxique, les transporteurs concourraient ainsi à accentuer les effets délétères du Glu.

- [1. Lipton P. *Physiol Rev* 1999 ; 79 : 1431-568.]
- [2. Rossi DJ, *et al. Nature* 2000 ; 403 : 316-21.]
- [3. Martin RL, *et al. Trends Neurosci* 1994 ; 17 : 251-7.]

■■■■ **Les afférences somatosensorielles franchissent un seuil.** Dans le système nerveux périphérique adulte, des axones coupés peuvent repousser et recréer ainsi des circuits fonctionnels interrompus. Ce n'est pas le cas dans le système nerveux central, mais les mécanismes impliqués dans cette incapacité sélective ne sont pas évidents. Deux grandes hypothèses sont proposées en parallèle depuis plusieurs dizaines d'années, celle du défaut intrinsèque, qui rend le neurone lui-même responsable de l'absence de régénération axonale, et celle de l'environnement hostile, qui prône le rôle inhibiteur essentiel de molécules et phénomènes gliaux. Les travaux d'Alberto Aguayo, qui prouvaient la capacité de neurones centraux à faire repousser un axone dans un environnement glial périphérique [1], et ceux de Martin Schwab [2] qui ont identifié des molécules inhibitrices de l'axogénèse dans la gaine myélinique des fibres nerveuses, faisaient fortement pencher la balance depuis des années en faveur de l'hypothèse de l'environnement hostile. Le travail de l'équipe de Steve Mc Mahon (St Thomas, Londres, UK) relance aujourd'hui sérieusement le débat [3].

Les auteurs ont utilisé un modèle expérimental classique pour ces études, celui de l'écrasement de la racine dorsale de la moelle épinière. Les afférences somatosensorielles qui y circulent ont en effet la particularité de passer d'un environnement périphérique (composé notamment de cellules de Schwann) à un environnement central lors de leur arrivée dans la moelle épinière (formé notamment d'oligodendrocytes et d'astrocytes). Après écrasement, les fibres régénèrent donc en périphérie mais ne passent pas le seuil du système nerveux central. L'hypothèse sur laquelle se sont fondés ces auteurs a été celle d'un défaut de stimulation neuronale. En gros, l'idée était que les neurones pouvaient faire repousser un axone, mais qu'il fallait qu'on leur donne un petit coup de pouce, soit pour les aider, soit pour les décider. Cela a été réalisé en inondant l'espace intrathécal, dans lequel passent les fibres somatosensorielles, avec des facteurs neurotrophiques (neurotrophines ou GDNF). Effectivement, ce traitement – poursuivi pendant plusieurs semaines – s'est révélé très efficace puisque des voies somesthésiques de modalités diverses ont été reconstituées anatomiquement et, ce qui est tout à fait extraordinaire, fonctionnellement. Le débat est-il à présent clos ? Sans doute pas, car les auteurs ne peuvent pas totalement montrer que les facteurs neurotrophiques n'ont pas modifié aussi un potentiel environnement hostile, en plus de leur effet neurostimulateur, même si ce dernier s'exerce spécifiquement et différenciellement sur certains axones. Toutefois, plutôt que de s'inscrire dans le cadre de l'ancien débat dont les termes étaient absolus (« impossibilité », « hostilité »), ces travaux ouvrent peut-être plutôt la voie à des concepts plus relatifs d'états d'équilibre inter-cellulaires et d'états neuronaux d'activation ou de stimulation.

- [1. Bray GM, *et al. Annu Rev Neurosci* 1981 ; 4 : 127-62.]
- [2. Schwab ME, Bartholdi D. *Physiol Rev* 1996 ; 76 : 319-70.]
- [3. Ramer MS, *et al. Nature* 2000 ; 403 : 312-6.]

■■■ « Cause toujours, tu intéresses mon STS ! » Il y a peu de risque de voir le sillon temporal supérieur (STS) rejoindre la liste des expressions fleuries qui égayent nos dialogues mais, d'une certaine façon, c'est injuste. Si dialogue il y a, c'est en effet grâce à cette région du cerveau, et plus particulièrement à sa face dorsale, qui jouxte ventralement le gyrus de Heschl où se trouve l'aire auditive sensorielle primaire. Pascal Belin et ses collaborateurs du *Montreal Neurological Institute* (Université McGill, Montréal, Canada) viennent de montrer, grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qu'elle contient des neurones sélectivement activés par la voix humaine [1]. Par sa définition temporelle et spatiale extraordinaire, l'IRMf ([2] et *m/s* 1992, n° 10, p. 1118) révolutionne depuis quelques années notre vision du fonctionnement cérébral. Elle permet en effet d'accumuler un très grand nombre de données nouvelles précises sur la localisation cérébrale de zones impliquées dans des fonctions diverses (voir par exemple [3]). Surtout, certaines de ces données modifient profondément nos concepts. La découverte d'une zone spécifique pour la reconnaissance de la voix humaine est de celles-là. Elle donne en effet corps à l'hypothèse, élaborée à partir de la mise en évidence d'une région du cortex visuel spécialisée dans la reconnaissance des faces [4], selon laquelle des régions du cortex cérébral très proches des aires sensorielles primaires sélectionnent et intègrent des paramètres que l'on peut considérer comme « sociaux » des stimulations sensorielles. L'homme est un « animal social »... c'est inscrit dans la structure même de son cerveau.

[1. Belin P, *et al. Nature* 2000; 403: 306-12.]

[2. Démonet JF. *Med Sci* 1999; 15: 457-66.]

[3. Habib M, *et al. Med Sci* 2000; 16: 171-80.]

[4. Kanwisher N, *et al. J Neurosci* 1997; 17: 4302-11.]

I

B
I
O
I
N
F
O
R
M
A
T
I
Q
U
E