

À quoi servent les neurones inhibiteurs dans les systèmes de transmission sensorielle ?

La transmission des informations sensorielles, visuelles, auditives ou somesthésiques depuis les organes des sens jusqu'au cortex cérébral repose sur une chaîne de neurones-relais activateurs dont le neurotransmetteur est le glutamate ou un autre acide aminé excitateur. A chaque niveau de cette chaîne, toutefois, les neurones-relais reçoivent également des contacts synaptiques provenant de neurones voisins, inhibiteurs, dont le neurotransmetteur est généralement l'acide γ -amino-butérique (GABA). Le mode de fonctionnement de ces circuits inhibiteurs locaux et leur rôle dans la transmission sensorielle sont depuis longtemps des énigmes auxquelles deux récents articles commencent à apporter des réponses.

Le dernier relais de ces voies implique des neurones situés dans des noyaux du thalamus, spécifiques de chaque modalité sensorielle (figure 1). A ce niveau agissent deux types de neurones GABAergiques inhibiteurs : des « interneurones » situés dans les noyaux sensoriels eux-mêmes et ne donnant d'arborisation axonale que locale, et les neurones dont le corps cellulaire est situé dans le noyau réticulaire du thalamus qui envoient des axones dans les différents noyaux sensoriels. Ces deux populations de neurones GABAergiques reçoivent des connexions propres qui les placent à des endroits différents dans les systèmes de transmission. Le noyau réticulaire est strictement « en dérivation » de la boucle thalamo-cortico-thalamique, c'est-à-dire qu'il ne reçoit de messages sensoriels que par des collatérales axonales des neurones-relais du thalamus ou des neurones du cortex cérébral qui projettent en retour vers le thalamus (figure 2A). Les interneurones inhibiteurs sont eux « en parallèle » des neurones-relais puisqu'ils reçoivent directement les informations senso-

rielles venant des relais préthalamiques (figure 2B). Contrairement aux neurones du noyau réticulaire, qui ne forment que des contacts axonaux (axo-somatiques et axo-dendritiques) avec les neurones-relais, les interneurones forment, en plus, des contacts dendro-dendritiques, dans le cadre de structures très particulières au thalamus sensoriel que l'on appelle des « triades ». Ces triades, qui sont isolées du reste du parenchyme par une gaine de cellules gliales, impliquent (1) une afférence sensorielle, qui donne un contact axo-dendritique activateur sur (2) l'élargissement terminal d'une dendrite de l'interneurone qui forme un contact dendro-dendritique inhibiteur avec (3) la dendrite d'un neurone-relais [1] (figure 2C).

Comment fonctionnent et à quoi servent ces différents circuits ? Murray Sherman (Stony Brooks, NY, USA), qui est depuis quinze ans le spécialiste de la triade, touche peut-être, enfin, au terme de sa quête. Il avait démontré, il y a presque dix ans, que l'élargissement dendritique terminal était électriquement indépendant du corps cellulaire de l'interneurone [2]. A quoi pouvait donc bien servir un « sac à GABA » perdu au-delà de toute possibilité de contrôle de la cellule à laquelle il appartenait ? A couper le circuit dès que le message est passé, pour que le neurone-relais soit tout de suite capable de répondre à un nouvel influx, démontre aujourd'hui le même auteur [3].

Ayant observé que les élargissements dendritiques terminaux portent des récepteurs métabotropiques du glutamate, il a étudié les effets d'une stimulation sélective de ces récepteurs sur l'activité des neurones-relais chez le chat. L'activation de ces récepteurs, qui dans ce cas sont normalement mis en jeu spécifiquement par les afférences sensorielles d'origine

préthalamique, provoquait une hyperpolarisation rapide et brutale du neurone-relais, suggérant fortement l'existence d'un mini-circuit inhibiteur local, totalement dépendant de l'élargissement terminal de la dendrite de l'interneurone. Pour vérifier pleinement le rôle de la triade dans cet effet, Murray Sherman a utilisé une particularité anatomique du rat. Chez cet animal, le relai somes-

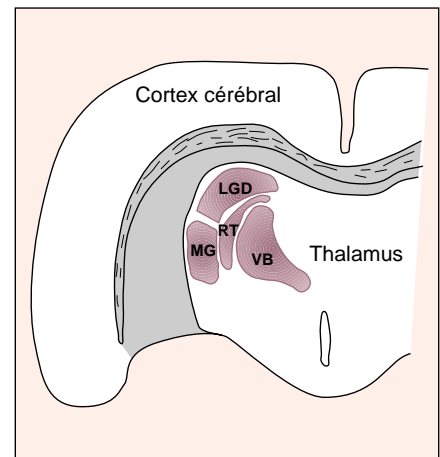


Figure 1. **Relais sensoriels du thalamus chez le rat.** Le noyau ventrobassal (VB) est le relais somatosensoriel; ses axones projettent vers les aires somesthésiques du cortex pariétal. Le noyau géniculé latéral dorsal (LGD) est le relais visuel; ses axones projettent vers les aires visuelles du cortex occipital. Le noyau géniculé médian (MG) est le relais auditif; ses axones projettent vers les aires auditives du cortex temporal. Le noyau réticulaire du thalamus (RT) est entièrement composé de neurones GABAergiques inhibiteurs dont les axones projettent vers les neurones-relais des noyaux sensoriels. Ceux-ci – sauf le VB chez le rat – contiennent également des neurones GABAergiques à projections axonales locales (interneurones inhibiteurs).

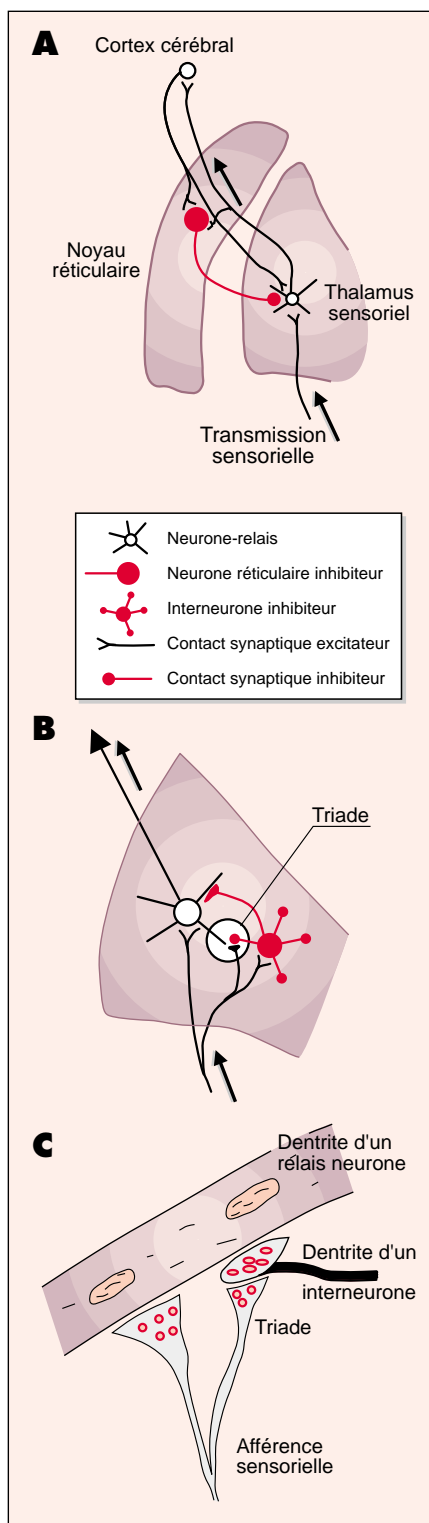


Figure 2. Organisation synaptique des systèmes inhibiteurs. **A.** Les neurones du noyau réticulaire sont en dérivation de la boucle thalamo-cortico-thalamique. **B.** Les interneurones sont en parallèle des neurones-relais. Ils forment deux types de contacts synaptiques, des contacts axo-dendritiques et des contacts dendro-dendritiques inclus dans des organisations appelées triades (cercle). **C.** La triade implique l'élargissement terminal d'une dendrite de l'interneurone GABAergique qui fait contact avec la dendrite d'un neurone-relais et reçoit, lui-même, un contact synaptique activateur d'une afférence sensorielle provenant d'un relais sensoriel pré-thalamique.

noyaux sensoriels en général chez le chat et le singe). Comme il l'avait prévu, l'effet inhibiteur de l'activation des récepteurs métabotropiques était présent dans le relai visuel et absent dans le relai somesthésique, soulignant ainsi le rôle fonctionnel très particulier de la triade.

Pour comprendre pleinement le sens fonctionnel de ce système, il faut le replacer dans son cadre spatio-temporel. Une triade reçoit le contact synaptique d'une afférence sensorielle qui, par ailleurs, contacte directement la dendrite du neurone-relais dans le voisinage immédiat (figure 2C). Un influx nerveux va donc arriver en même temps à cette dendrite, provoquant une dépolarisation, et à la triade où il va dépolariser le « sac à GABA », provoquant la libération de GABA qui induit la repolarisation brutale de la dendrite du neurone-relais. Bref : un influx, un effet, et on se remet immédiatement en état pour répondre au suivant. Les systèmes de transmission sensorielle sont capables d'une définition temporelle extraordinaire (c'est pour cela qu'on ne ressent pas une vibration à haute fréquence comme une simple pression). L'inhibition triadique est manifestement un des agents de cette discrimination.

Le rôle des autres systèmes inhibiteurs est, *a priori*, différent et l'équipe de Tim Pons (Wake Forest, NC, USA) propose de les impliquer – pour le système somesthésique du moins – dans la définition de la localisation précise du stimulus, sous le

contrôle du cortex cérébral [4]. Les projections, activatrices, du cortex cérébral exercent leur effet aussi bien sur les neurones inhibiteurs que, directement, sur les neurones-relais. L'activation aiguë des cellules du cortex, par l'application de glutamate par exemple, provoque une réponse dans tous les neurones-relais thalamiques qui sont liés, topographiquement, à la zone stimulée. Les autres neurones sont, au contraire, inhibés ce qui semble indiquer que l'action inhibitrice est spatialement très large par rapport à l'action excitatrice. Sur cette base, Tim Pons a réalisé l'expérience inverse, chez le singe éveillé, en bloquant l'activité corticale dans une petite région pendant plusieurs mois grâce à une perfusion continue d'un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate. L'effet fonctionnel de ce blocage sur les neurones-relais du thalamus a été majeur, sous la forme d'un élargissement considérable des champs récepteurs cutanés à partir desquels ils pouvaient être activés. Cette révélation d'influx synaptiques habituellement inefficaces était d'ailleurs possible lorsque le blocage cortical était pratiqué en aigu – ce qui indique l'existence d'une « désinhibition » – mais devenait énorme et fixée lorsqu'elle était maintenue en chronique, ce qui suggère des modifications structurales (plastiques) induites par la prolongation de la situation.

Le relai inhibiteur de cette discrimination spatiale ainsi levée par le blocage cortical n'est pas entièrement identifié. Le noyau réticulaire du thalamus est, toutefois, un bon candidat car ses neurones présentent, chez l'animal éveillé, une activité tonique de haute fréquence [5] qui chute pratiquement à zéro lorsque le cortex cérébral présente des ondes lentes indicatives de baisse d'activité. Dans le VB du rat – qui ne contient pas d'interneurones, comme cela est souligné plus haut – une perte de la discrimination spatiale peut d'ailleurs aussi être obtenue lorsque l'animal est anesthésié à l'aide d' α -cholorose, qui bloque l'activité corticale [6].

Discrimination temporelle, discrimination spatiale, les neurones inhibiteurs des systèmes de transmission

sensorielle paraissent bien jouer un rôle essentiel dans le flux des informations vers le cortex cérébral... celui des chiens de berger!

M.P.

1. Jones EG. *The thalamus*. New York: Plenum Press, 1985.

2. Bloomfield SA, Sherman SM. Dendritic current flow in relay cells and interneurons of the cat's lateral geniculate nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3911-4.

3. Cox CL, Zhou Q, Sherman MS. Glutamate locally activates dendritic outputs of thalamic interneurons. *Nature* 1998; 394: 478-82.

4. Ergenzinger ER, Glasier MM, Hahm JO, Pons TP. Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nat Neurosci* 1998; 1: 22-9.

5. Peschanski M, Guilbaud G, Gautron M. Neuronal responses to cutaneous electrical and noxious mechanical stimuli in the nucleus reticularis thalami of the rat. *Neurosci Lett* 1980; 20: 165-70.

6. Guilbaud G, Peschanski M, Gautron M. Functional changes in ventrobasal thalamic neurones responsive to noxious and non-noxious cutaneous stimuli after chloralose treatment: new evidence for the presence of pre-existing « silent connections » in the adult nervous system. *Pain* 1981; 11: 9-19.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Un morphogène épigénétique.** Chaque neurone est caractérisé par une arborisation dendritique qui se forme au cours du développement foetal et postnatal et évolue ensuite, autour d'un patron alors figé, du fait des mécanismes de la neuroplasticité adulte. Il y a plus de quinze ans que des travaux, notamment de l'équipe d'Alain Prochiantz [1], ont souligné l'importance, dans la formation de ces arborisations, d'interactions cellulaires révélant des systèmes biochimiques très spécifiques de populations neuronales et de leur environnement. Nedivi *et al.* (Cold Spring Harbor, NY, USA) viennent d'identifier un candidat à ce rôle de « morphogène épigénétique » au travers de la protéine CPG15 [2]. Mis en évidence lors d'une recherche de gènes activés lors de phénomènes de plasticité synaptique induits par l'activité, *cpg15* est exprimé très fortement au cours du développement dans les périodes de pouce neuritique. Les auteurs ont utilisé ici un système de transfection du *cpg15* par virus de la vaccine pour démontrer qu'une surexpression induit un accroissement considérable de l'étendue de l'arborisation dendritique de certains neurones chez le xénope *in vivo*. Comme la protéine CPG15 est localisée à la face externe de la membrane à laquelle elle est liée par une ancre glycosyl-phosphatidyl-inositol, les auteurs ont testé l'hypothèse selon laquelle l'effet de l'expression de *cpg15* dans un neurone pourrait promouvoir la pouce dendritique de cellules voisines ne l'exprimant pas. Ils ont effectivement validé

cette hypothèse en utilisant des dilutions limites de virus contenant, outre *cpg15*, un gène marqueur. CPG15 apparaît donc comme une des molécules susceptibles de régler « de l'extérieur » la formation des arborisations dendritiques. Une molécule parmi, sans doute, bien d'autres, ne serait-ce que parce que les auteurs indiquent que si CPG15 avait un effet sur certains neurones, d'autres restaient totalement insensibles... ce qui ne les empêchait pas, pourtant, de s'entourer d'une profusion de prolongements parfaitement organisés.

[1. Denis-Donini S, Glowinski J, Prochiantz A. *Nature* 1984; 307: 641-3.]

[2. Nedivi E, Wu GY, Cline HT. *Science* 1998; 281: 1863-6.]

■■■■ **Des souris et des hommes... les secrets des migrations neuronales.** La connaissance clinique des lissencéphalies s'est développée au cours de ces dernières décennies grâce au progrès de la neuro-imagerie. Elles sont dues à des troubles de la migration neuronale, processus d'une grande complexité que l'on commence à appréhender. Parmi ces dysplasies du cortex cérébral, alors que certaines sont liées à l'X [1], la lissencéphalie isolée (ILS) et le syndrome de Miller-Dieker (MDS), souvent sporadiques, furent rapidement localisés sur le génome en 17p13.3 en raison de plusieurs cas de microdéletion de cette région chromosomique. Ce fut néanmoins une surprise de constater que le gène en cause codait pour une sous-unité de l'acétylhy-

drolase du PAF (*platelet activating factor*) (*m/s* 1994, n° 10, p. 1059). Ce gène, *LIS1* ou *PAFAH1B1*, a son homologue, *Pafah1b1*, chez la souris. L'étude récente de ce modèle animal permet de commencer à comprendre le rôle de *PAFAH1B1* au cours du développement embryonnaire et de la migration neuronale [2]. Des souris hétérozygotes pour trois allèles mutants ont été créées par recombinaison homologue et deux des mutations ont pour conséquence une perte de fonction complète: les souris hétérozygotes ont, à l'âge adulte, une dilatation ventriculaire, une désorganisation du cortex ainsi que de l'hippocampe et du bulbe olfactif. La troisième mutation n'entraîne qu'une perte de fonction partielle, sans phénotype bien marqué. Par croisements, après étude des hétérozygotes composites, il apparaît que les troubles du développement dépendent de la quantité d'enzyme produite. Des études de la migration neuronale *in vivo* (par marquage des cellules précurseurs) et *in vitro* (par mesure de la migration des cellules cérébelleuses sur substrat de laminine) montrent que celle-ci est diminuée. Mais, fait notable, les animaux homozygotes pour une mutation nulle ne dépassent pas les premiers stades de développement embryonnaire, démontrant ainsi que *PAFAH1B1* est indispensable au cours des premiers stades de l'embryogenèse.

[1. Des Portes V, *et al.* *Med Sci* 1998; 14: 241-2.]

[2. Hirotsune S, *et al.* *Nat Genet* 1998; 19: 333-9.]