

Combien de neurons pour une sensation ?

Isabelle Férézou

▶ **To cite this version:**

Isabelle Férézou. Combien de neurons pour une sensation ?. Médecine/Sciences, 2008, 24 (10), pp.802-804. 10.1051/medsci/20082410802 . hal-02455015

HAL Id: hal-02455015
https://hal.science/hal-02455015

Submitted on 26 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

SUMO, une molécule d'avenir ? Incontestablement ; notamment, pour la cellule, au titre de Substance *U*tile dans la *M*aîtrise *O*rganisationnelle. Décidément, on ne se refait pas... ◊

SUMO, small but strong

RÉFÉRENCES

1. Andermarcher E, Bossis G, Farras R, *et al*. La dégradation protéasomique : de l'adressage des protéines aux nouvelles perspectives thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 141-9.
2. Meulmeester E, Melchior F . SUMO. *Nature* 2008 ; 452 : 709-11.
3. Ray-Gallet D, Gérard A, Polo S, Almouzni G. Variations sur le thème du code histone. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 384-9.
4. Savare J, Girard F. La modification par SUMO réprime l'activité transcriptionnelle des protéines Sox. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 917-9.
5. Salinas S, Hipskind RA. Contrôle du trafic intracellulaire de Elk-1 par SUMO. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 121-3.
6. Deltour S, Chopin V, Leprince D. Modifications épigénétiques et cancer. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 405-11.
7. Hosono H, Yokosawa H. Small ubiquitin-related modifier is secreted and shows cytokine-like activity. *Biol Pharm Bull* 2008 ; 31 : 834-7.
8. Alkuraya FS, Saadi I, Lund JJ, *et al.* SUMO1 haploinsufficiency leads to cleft lip and palate. *Science* 2006 ; 313 : 1751.
9. Kubota T, Matsuoka M, Chang TH, *et al.* Virus infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type I interferon gene expression. *J Biol Chem* 2008, 17 juillet *online*.

NOUVELLE

Combien de neurones pour une sensation ?

Isabelle Férézou

Laboratoire de Neurobiologie et Diversité Cellulaire, CNRS UMR 7637, École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris, 10, rue Vauquelin, 75005 Paris, France.
isabelle.ferezou@espci.fr

› Parvenir à comprendre les mécanismes neuronaux de la perception sensorielle est l'un des plus vieux défis que les neurophysiologistes ont tenté de relever. Des décennies de recherches les ont menés à décrire les différents relais neuronaux par lesquels chemine l'information sensorielle depuis la périphérie vers les aires sensorielles primaires du cortex cérébral. Cependant, la manière dont l'activation de neurones, au sein du réseau dense et complexe que constitue le cortex cérébral, peut induire la genèse d'une sensation, est aujourd'hui encore l'objet de recherches intensives.

Pour appréhender la relation entre l'activité neuronale au sein des aires sensorielles primaires et la perception, de nombreuses études se sont fondées sur des expériences de microstimulations. Des stimulations électriques de l'ordre du microampère délivrées au niveau du cortex somatosensoriel primaire peuvent en effet induire des sensations comparables à celles qu'évoquent des stimulations mécaniques appliquées en périphérie [1-4]. Cependant, ces expériences de microstimulations corticales ne permettent de connaître ni la quantité, ni l'identité des neurones à l'origine de la sensation évoquée.

Soixante et un neurones pour une goutte d'eau

Deux articles publiés récemment dans la revue *Nature*, tirant parti d'approches expérimentales novatrices, ouvrent de nouvelles perspectives vers la compréhension des bases neuronales de la perception [5, 6]. En manipulant spécifiquement l'activité de certains neurones du cortex somatosensoriel primaire de rongeurs éveillés, les auteurs ont démontré qu'une modification de l'activité d'un très faible nombre de neurones, voire de neurones uniques, peut être détectée et interprétée par l'animal.

Dans la première étude [5], Huber *et al.*, ont utilisé la méthode d'électroporation *in utero* [7] pour exprimer spécifiquement la *channelrhodopsin-2* (CR2) dans les neurones excitateurs (pyramidaux) des couches superficielles (2/3) du cortex de souris. La CR2 est une protéine, récemment identifiée à partir de l'algue unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii*, dont l'activation par la lumière bleue (~ 470 nm) induit l'ouverture d'un canal cationique [8, 9]. Ici, les auteurs ont utilisé une diode électroluminescente (LED) miniature, placée à la surface du cortex, pour stimuler la CR2 exprimée par les neurones corticaux. Des enregistrements électrophysiologiques leur ont permis de vérifier que les neurones exprimant la CR2 répondaient à l'application d'un éclair d'une milliseconde par une dépolarisation menant à la décharge d'un potentiel d'action. La quantité de neurones ainsi activés est directement dépendante de l'intensité lumineuse utilisée. Ils ont ensuite entraîné les souris à une tâche de détection consistant à associer la photostimulation de neurones corticaux à une récompense en eau. Les animaux démarraient un essai en plaçant leur museau dans une cavité centrale, la photostimulation (5 éclairs lumineux d'une milliseconde à 20 Hz) était alors délivrée, ou non, au niveau du cortex somatosensoriel primaire. Les souris devaient ensuite placer leur museau dans une autre cavité, d'un côté de la position d'initiation lorsque la stimulation avait été délivrée, ou du côté opposé en l'absence de stimulation. Les réponses correctes étaient récompensées par une goutte d'eau. Après quelques séances d'entraînement, toutes les souris exprimant la CR2 ont atteint un taux de 72 % à 93 % de réponses correctes. Les auteurs ont démontré que la stimulation de 61 neurones en moyenne est suffisante dans ces conditions pour obtenir une performance robuste (plus de 65 % de répon-

Nouvelles.indd 16 25/08/2008 15:18:06

ses correctes). Par contre, lorsqu'un seul éclair lumineux était délivré, induisant donc un seul potentiel d'action dans les neurones stimulés, 300 neurones devaient être activés simultanément pour obtenir un bon niveau de performance.

Stimulation de neurones uniques

Dans la seconde étude [6], Houweling et Brecht ont entraîné des rats à une tâche de détection consistant à associer, dans un premier temps, une microstimulation classique (2-8 µA, 200 ms), délivrée au niveau des couches 4/5 du cortex somatosensoriel primaire, à une récompense en eau. Lorsque l'animal répondait à la stimulation par un mouvement de léchage immédiat (entre 100 et 1 200 ms après le stimulus), il était récompensé par une goutte d'eau. En revanche, si l'animal répondait en l'absence de stimulation, un délai supplémentaire était imposé avant le début de l'essai suivant. Dans ces conditions expérimentales, une seule session d'entraînement était suffisante pour que les rats apprennent la tâche de détection. Dès l'acquisition d'un bon niveau de performances, une pipette de verre était introduite dans le cortex, à proximité de l'électrode utilisée pour les microstimulations, et mise en contact « juxtacellulaire » avec un neurone unique. Après avoir vérifié que l'injection de courant (3-43 nA) par cette électrode juxtacellulaire était capable de déclencher en moyenne 14,2 potentiels d'action par neurone stimulé, les auteurs ont continué à entraîner les animaux en faisant intervenir, de manière aléatoire, soit des microstimulations (40 %), soit des stimulations juxtacellulaires de neurones uniques (40 %), en plus d'essais sans stimulation (20 %). Ces expériences ont permis de démontrer que les stimulations juxtacellulaires conduisent à un taux de réponses (27,4 %) légèrement supérieur à celui observé en l'absence de stimulation (20,6 %, p = 0,019). Les résultats obtenus avec des stimulations de neurones uniques varient largement en fonction des neurones stimulés. Les auteurs ont observé en particulier que la stimulation d'interneurones inhibiteurs conduisait à des performances comportementales plus importantes, mais aussi plus variables que celle de neurones excitateurs.

De nouveaux outils pour comprendre la perception sensorielle

Les deux études présentées ici ont donc permis d'évaluer la manière dont l'activation de neurones spécifiques du cortex somatosensoriel primaire peut influencer le comportement de l'animal. Les résultats indiquent que quelques potentiels d'actions évoqués dans un nombre restreint de neurones peuvent être détectés et interprétés par l'animal. Les seuils de perception décrits ici sont bien inférieurs à ceux estimés à partir des expériences classiques de microstimulations corticales [10]. Si les données présentées par Houweling et Brecht sont relativement limitées en termes d'effets comportementaux, elles indiquent que les neurones excitateurs et inhibiteurs du cortex auraient des influences distinctes sur la perception sensorielle. Au-delà de ces résultats, nous découvrons, avec le travail de Huber *et al.*, l'application de nouvelles approches expérimentales qui s'avéreront certainement déterminantes dans la compréhension des mécanismes neuronaux impliqués dans perception sensorielle. En effet, le développement récent d'outils qui permettent d'activer ou d'inhiber spécifiquement l'activité de neurones génétiquement ciblés est aujourd'hui en plein essor [11]. La démonstration de leur efficacité *in vivo,* chez l'animal éveillé, va certainement donner lieu à de nouveaux champs d'investigations visant à identifier les

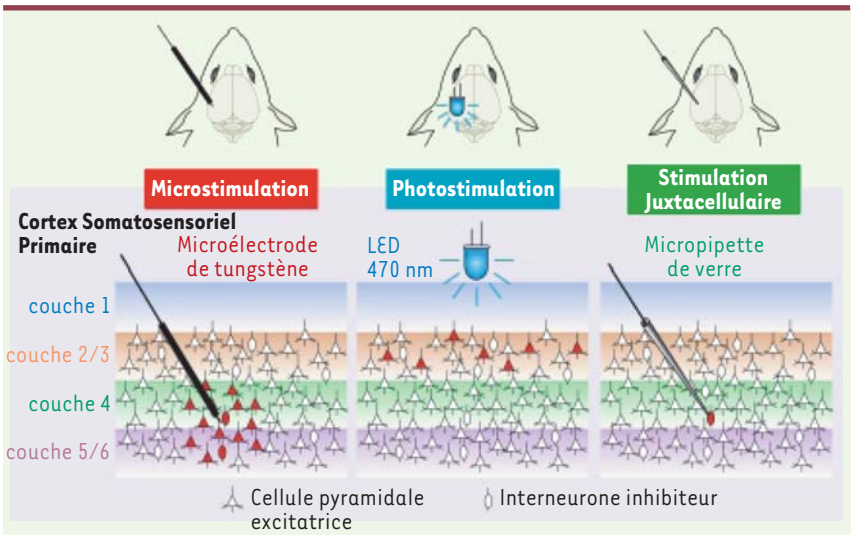


Figure 1. ***De nouvelles méthodes de stimulation développées chez le rongeur permettent de cibler des neurones spécifiques du cortex in vivo.*** ***A.*** Avec la méthode de microstimulation classique consistant à délivrer un courant de quelques microampères dans une zone donnée du cortex à l'aide d'une microélectrode de tungstène, il n'est possible de déterminer ni la nature ni le nombre de neurones stimulés. ***B.*** La technique de photostimulation utilisée par Huber et ses collaborateurs [5] permet d'activer spécifiquement les neurones exprimant la channelrhodopsin-2 (CR2) en appliquant un flash lumineux (470 nm) à l'aide d'une diode électroluminescente (LED) placée à la surface du cortex. L'expression de la CR2 était ici restreinte aux neurones excitateurs (pyramidaux) des couches superficielles (2/3) du cortex. Le nombre de neurones activés par le flash lumineux dépend de l'intensité lumineuse utilisée. C. Houweling et Brecht [6] ont adopté une approche expérimentale permettant de stimuler un seul neurone, en approchant une micropipette de verre de son corps cellulaire. Cette microélectrode juxtacellulaire permet à la fois d'identifier le profil de décharge de potentiels d'actions du neurone cible et de le stimuler par des injections de courant de quelques nanoampères.

Nouvelles.indd 17 25/08/2008 15:18:06

composants neuronaux du circuit cortical spécifiquement impliqués dans différents aspects du comportement. ◊

How many neurons for behavioral response in live animals ?

RÉFÉRENCES

1. Romo R, Hernandez A, Zainos A, *et al*. Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* 2000 ; 26 : 273-8.
2. Romo R, Hernandez A, Zainos A, Salinas E. Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 1998 ; 392 : 387-90.
3. Butovas S, Schwarz C. Detection psychophysics of intracortical microstimulation in rat primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 2007 ; 25 : 2161-9.
4. Leal-Campanario R, Gado-Garcia JM, Gruart A. Microstimulation of the somatosensory cortex can substitute for vibrissa stimulation during Pavlovian conditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 10052-7.
5. Huber D, Petreanu L, Ghitani N, *et al*. Sparse optical microstimulation in barrel cortex drives learned behaviour in freely moving mice. *Nature* 2008 ; 451 : 61-4.
6. Houweling AR, Brecht M. Behavioural report of single neuron stimulation in somatosensory cortex. *Nature* 2008 ; 451 : 65-8.
7. Hatanaka Y, Hisanaga S, Heizmann CW, Murakami F. Distinct migratory behavior of early- and late-born neurons derived from the cortical ventricular zone. *J Comp Neurol* 2004 ; 479 : 1-14.
8. Nagel G, Szellas T, Huhn W, *et al*. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 13940-5.
9. Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, *et al*. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 1263-8.
10. Tehovnik EJ. Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses. *J Neurosci Methods* 1996 ; 65 : 1-17.
11. Knopfel T. Expanding the toolbox for remote control of neuronal circuits. *Nat Methods* 2008 ; 5 : 293-5.

NOUVELLE

Taux de mortalité des adultes infectés par le VIH après 6 ans de traitement antirétroviral

Influence du nombre de lymphocytes CD4

Charlotte Lewden, Geneviève Chêne, Philippe Morlat, François Raffi, François Dabis, Catherine Leport et les groupes d'étude des cohortes ANRS CO3 Aquitaine et ANRS CO8 Aproco-Copilote

C. Lewden : Inserm U897, Bordeaux, France ; ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.
G. Chêne, P. Morlat, F. Dabis : Inserm U897, Bordeaux, France ; ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France. Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France.
charlotte.lewden@isped.u-bordeaux2.fr
F. Raffi : Université de Nantes, Nantes, France.
C. Leport : Université Paris 7 Denis Diderot, Paris, France.

› Chez les personnes infectées par le VIH (virus immunodéficience humaine), la restauration immunitaire induite par les combinaisons thérapeutiques antirétrovirales disponibles à partir de 1996 a permis une forte diminution de l'incidence du Sida et de la mortalité [1]. Toutefois, la mortalité des adultes infectés par le VIH reste globalement supérieure à celle de la population générale de même âge et de même sexe [2]. Le marqueur le plus utilisé en pratique clinique pour mesurer l'immunité et son altération est le nombre de lymphocytes T $CD4^+$ par mm^3 (ou « CD4 »), qui baisse progressivement au cours de l'infection par le VIH en l'absence d'intervention et qui remonte sous traitement antirétroviral. Un nombre élevé de CD4 en début de traitement ou atteint après 6 mois de traitement est un facteur connu de meilleur pronostic [3]. Nous avons fait l'hypothèse selon laquelle une certaine durée de traitement était nécessaire pour que la mortalité des personnes infectées par le VIH diminue jusqu'au niveau observé dans la population générale. Nous avons ainsi étudié la mortalité des personnes infectées par le VIH en fonction du nombre de lymphocytes CD4 atteint et de la durée du traitement antirétroviral [4].

Afin de disposer d'un recul suffisant, cette étude a été réalisée chez des adultes ayant débuté une combinaison de traitements antirétroviraux entre 1997 et 1999 et suivis dans deux cohortes françaises de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), la cohorte ANRS CO3 Aquitaine et la cohorte ANRS CO8 Aproco-Copilote. La mortalité a été comparée à celle de la population générale de même âge et de même sexe par l'estimation du rapport de mortalité standardisé SMR (*standardized mortality ratio*). Le SMR est le rapport entre le nombre de décès

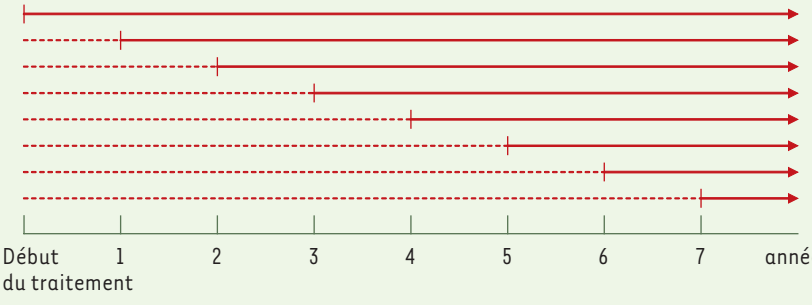


Figure 1. *Temps d'observation des analyses successives (trait plein) avec troncature à gauche à 1, 2,... 7 ans de suivi.*

Nouvelles.indd 18 25/08/2008 15:18:07