



L'annuaire du Collège de France

Cours et travaux

109 | 2010

Annuaire du Collège de France 2008-2009

Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux

Inserm U 667

Jean-Michel Deniau et Laurent Venance



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/456>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.456

ISBN : 978-2-7226-0138-3

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 mars 2010

Pagination : 1082-1086

ISBN : 978-2-7226-0083-6

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Jean-Michel Deniau et Laurent Venance, « Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 109 | 2010, mis en ligne le 24 juin 2010, consulté le 22 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/456> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.456>

Tous droits réservés

Apj receptor ligands and uses thereof

Apport en santé : *Développement d'un agoniste ou d'un antagoniste du récepteur de l'apéline.*

Demande de brevet européen EP n° 06 291 229.0 déposé le 28 juillet 2006 par la société Faust Pharmaceuticals SA et l'INSERM (en examen).

Inventeurs : LORENS-CORTES C., GUILLIER F., FRANCHET C.

PRIX

2^e prix de la fondation SGAM pour l'innovation thérapeutique 2009 pour le projet intitulé « Development of agonists of the apelin receptor as potential drug useful in heart failure ».

CONTRATS DE COLLABORATION

- **CIRC (Contrat d'initiation à la recherche clinique)**, AP-HP (2006-2008) n° CRC04128.
- **ANR COD (Cardiovasculaire/ Obésité/ Diabètes)**, (2005-2008) n° Projet A05079JS.
- **QUANTUM (GENOMICS)**, (2007-2009) n° Projet R07027JJ.
- **ANR BiotecS**, (2009-2011) n° Projet R08083JS.
- **ANR PCV (Physique et chimie du vivant)**, (2009-2012) n° Projet PCV08-319722.

**Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux
(Inserm U 667)**

Responsables : Jean-Michel DENIAU et Laurent VENANCE

Les recherches de l'unité Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux portent sur les ganglions de la base, un ensemble de structures cérébrales sous-corticales impliquées dans le contrôle adaptatif du comportement. Le dysfonctionnement pathologique des ganglions de la base est responsable de profonds troubles moteurs et cognitifs (maladie de Parkinson, mouvements involontaires de type choréique ou dystonique, troubles obsessionnels et compulsifs, syndrome de Gilles de la Tourette, addiction) pour lesquels il n'existe aucun traitement donnant entière satisfaction. Dans une perspective à la fois fondamentale et thérapeutique, notre groupe s'est particulièrement focalisé sur l'étude des mécanismes de plasticité synaptique des réseaux neuronaux du cortex cérébral et des ganglions de la base ainsi que sur les régulations neurochimiques de l'activité de ces mêmes réseaux.

INTERACTIONS SYNAPTIQUES ET TRANSFERT DES INFORMATIONS CORTICALES
DANS LE STRIATUM (C. Bosch, Y. Cui, Y. Giovanni, V. Goubard, C. Gras,
T. Morera-Herreras, V. Paillé, L. Salomon, L. Venance)

Le striatum constitue le principal noyau d'entrée des ganglions de la base et reçoit des afférences glutamatergiques de l'ensemble du cortex cérébral. Grâce aux propriétés membranaires de ses neurones de sortie (les neurones épineux de taille moyenne, NETM), le striatum agit comme un détecteur de coïncidence de l'activité corticale. Nous nous intéressons aux processus sous-tendant et régulant la transmission et la plasticité synaptique cortico-striatale.

Interactions neurone-glie et transfert des informations cortico-striatales

Nous nous sommes placés dans le concept nouveau de synapse tri-partite, composée des éléments neuronaux pré- et post-synaptiques et astrocytaires. En effet, il a été montré que les astrocytes qui enveloppent la synapse régulent de manière fine les modalités de transmission synaptique. Grâce à des enregistrements de double patch-clamp d'un astrocyte et d'un neurone voisin, nous avons pu mettre en évidence la présence d'un courant électrogénique généré par l'activité des transporteurs au glutamate et au GABA astrocytaire. Ce courant est dépendant d'une activité neuronale. Nous avons observé qu'un blocage de ces transporteurs aboutit à une baisse de l'efficacité de la transmission synaptique cortico-striatale. Nous avons de plus observé des effets marqués des transports astrocytaires du glutamate et du GABA sur les phénomènes de plasticité à court-terme au niveau des NETMs.

Plasticité synaptique cortico-striatale de type « spike-timing dependent plasticity »

Comme paradigme expérimental d'induction de plasticité synaptique, nous avons choisi des protocoles dits de « spike-timing dependent plasticity » (STDP). Ce protocole consiste à activer de manière quasi-concomitante des éléments pré- et post-synaptiques. La base de ce mécanisme réside dans la quasi-concomitance des activations : un décalage de quelques millisecondes entre les pré- et post-synaptiques déclenche soit une potentialisation à long-terme (LTP), soit une dépression à long-terme (LTD). Concernant l'axe cortico-striatal, nous avons montré au niveau des NETMs une orientation d'induction des plasticités strictement inversée par rapport à celles décrites jusqu'à présent au niveau du système nerveux des mammifères. Nous avons également analysé les STDP au niveau des interneurons du striatum (interneurones GABAergiques, cholinergiques ou NO-synthase) qui ont un poids considérable au niveau du transfert des informations cortico-striatales. Cela nous a permis de mettre en évidence des spécificités de plasticité distinctes pour les différents types neuronaux striataux. Nous avons de plus caractérisé les pharmacologies de ces plasticités. En ce qui concerne la STDP des NETM, celle-ci implique différents détecteurs de coïncidence. Ainsi la LTP dépend de l'activation des récepteurs NMDA alors que la LTD est induite après activation de la PLC et des récepteurs à l'IP3.

Dans la conception classique de la plasticité, particulièrement illustrée par la STDP, le potentiel d'action joue un rôle central. Étant donné le rôle de détection de coïncidence des NETMs, la majeure partie des activités corticales provoque des dépolarisations sous-liminaires. Aussi, nous avons testé si de tels signaux sous-liminaires pouvaient induire des phénomènes de plasticité synaptique à long-terme. Nous avons montré que de tels signaux induisaient des plasticités bidirectionnelles robustes. Ce type de plasticité dit de « subthreshold depolarization dependent plasticity » (SDDP) augmente considérablement les capacités des neurones à exprimer des changements d'efficacité à long-terme.

Les interneurons cholinergiques striataux jouent un rôle prépondérant dans l'intégration de la composante motivationnelle du comportement par le striatum. Nous avons étudié l'impact de la transmission cholinergique sur les NETM grâce à des enregistrements en double *patch-clamp* sur des tranches cortico-striatales. Nous avons pu ainsi enregistrer un courant induit au niveau du NETM après une stimulation d'un interneurone cholinergique ; ce courant entrant représente la transmission cholinergique puisque totalement inhibé par un antagoniste des récepteurs muscarinique de type 1, et augmenté lorsqu'on bloque l'acétylcholine estérase. Ainsi, nous avons observé une augmentation de l'excitabilité des NETM suite à une stimulation d'un interneurone cholinergique. Cet effet dépend de l'activation des récepteurs muscarinique de type 1. À l'inverse, nous avons observé une diminution de l'efficacité synaptique cortico-striatale au niveau d'un NETM lors d'une activation d'un interneurone cholinergique. L'analyse de l'impact de la régulation du transfert des informations cortico-striatales par les interneurons cholinergiques est capitale pour la compréhension des désordres associés à une altération de la transmission cholinergique, comme dans la maladie de Parkinson par exemple.

CHANGEMENTS DE PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DES RÉSEAUX NEURONAUX DES GANGLIONS DE LA BASE QUI SOUS-TENDENT LES ACTIVITÉS MOTRICES STÉRÉOTYPÉES (Verena Aliane, Marie-Lou Kemel, Sylvie Pérez)

Rôle du transporteur vésiculaire du glutamate, VGLUT3, dans les interneurons cholinergiques du striatum (en collaboration avec l'équipe de S. El Mestikawy, Inserm U513)

Les transporteurs vésiculaires au glutamate sont de 3 types VGlut1-3. Les VGlut1-2 sont présents dans les neurones glutamatergiques, alors que les VGlut3 sont exprimés dans des populations discrètes de neurones non glutamatergiques. Dans le striatum, VGlut3 est présent uniquement dans les interneurons cholinergiques et est enrichi dans le territoire sensorimoteur. Le rôle de VGlut est de concentrer l'acétylcholine (ACh) dans les vésicules des interneurons cholinergiques. La libération de l'ACh évoquée par la stimulation des récepteurs NMDA est plus faible chez les souris VGlut3^{-/-} que chez les souris VGlut3^{+/+}. À dose égale de neuroleptique, les souris VGlut3^{-/-} présentent une catalepsie moins

forte que celle des souris sauvages. La présence de VGlut3 dans les interneurons cholinergiques du striatum leur confère une propriété particulière. Cette propriété d'accumuler plus d'ACH dans les vésicules permet de fait d'en libérer d'avantage lors d'une stimulation.

Mécanisme des stéréotypies motrices induites pas la cocaïne

La physiopathologie des troubles répétitifs caractéristiques de maladies neuropsychiatriques et neurologiques (tics, maladie de Gilles de la Tourette, stéréotypies chez l'enfant, « punding » chez les cocaïnomanes ou les parkinsoniens traités par de fortes doses de L-DOPA) reste inconnue. Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré un dysfonctionnement de l'axe cortex préfrontal-ganglions de la base. Toutefois, le dysfonctionnement de ces circuits et la relation causale avec les comportements répétitifs reste à déterminer. Les stéréotypies induites chez le rat par la cocaïne (suite à un traitement chronique puis un sevrage) constituent un modèle expérimental permettant d'étudier le substrat neuronal de ces comportements et de tester des stratégies thérapeutiques.

En combinant différentes approches (comportementale, électrophysiologique et neuro- chimique) *in vivo* et *in vitro*, nous avons mis en évidence les altérations des libérations de dopamine et de l'ACH dans le territoire du striatum dorsal en relation avec le cortex préfrontal médian d'une part, et d'autre part les altérations du transfert des informations issues du cortex préfrontal médian vers les neurones de sorties des ganglions de la base. À la différence des circuits du cortex préfrontal médian (circuits de contrôle de l'action), les circuits sensorimoteurs des ganglions de la base (circuits de l'exécution de l'action) ne présentaient pas d'altération fonctionnelle significative. Ces données montrent un dysfonctionnement des communications neuronales dans les circuits de traitement des informations préfrontales dans les ganglions de la base et le déséquilibre fonctionnel important entre les circuits préfronto- et sensorimoteur des ganglions de la base lors de comportements répétitifs.

BIBLIOGRAPHIE

TIERNEY P.-L., THIERRY A.-M., GLOWINSKI J., DENIAU J.-M., GIOANNI Y., « Dopamine modulates temporal dynamics of feedforward inhibition in rat prefrontal cortex *in vivo* », *Cerebral Cortex*, 18, 2251-2262 (2008).

VAN DONGEN Y., MAILLY P., THIERRY A.-M., GROENEWEGEN H., DENIAU J.-M., « Three-dimensional organization of dendrites and local axon collaterals of shell and core medium-sized spiny projection neurons of the rat nucleus accumbens », *Brain Structure Funct.*, 213(1-2), 129-147 (2008).

DENIAU J.-M., « Topographie fonctionnelle impliquée dans la marche », *Annales de Gériatriologie*, n°1, vol. 2, 1-20 (1999).

ROBIN K., MAURICE N., DEGOS B., DENIAU J.-M., MARTINERIE J., PEZARD L., « Assessment of bursting activity and interspike intervals variability: A case study for methodological comparison », *J. Neurosci. Methods* (2009).

MEME W., VANDECASTEELE M., GIAUME C., VENANCE L., « Electrical coupling between hippocampal astrocytes in rat brain slices », *Neuroscience Research*, 63, 236-243 (2009).

FINO E., PAILLE V., DENIAU J.-M., VENANCE L., « Asymmetric spike-timing dependent plasticity of striatal nitric oxide-synthase interneurons », *Neuroscience*, 160, 744-754 (2009).

FINO E., DENIAU J.-M., VENANCE L., « Brief subthreshold events can act as Hebbian signals for long-term plasticity », *PLOSone* (2009) (sous presse).

Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux (INSERM U 840)

Directeur : Christian GIAUME

Dans le système nerveux central, les connexines, protéines constituant des jonctions communicantes (*gap junctions*) et les hémicanaux sont exprimées en grande quantité dans les cellules gliales, en particulier dans les astrocytes. Les travaux de notre équipe ont porté sur différents aspects des interactions entre neurones et cellules gliales, avec comme objet principal d'étude des propriétés et le rôle des connexines entre astrocytes qui définissent une organisation en réseaux de cellules communicantes. Cette année, nos recherches se sont concentrées sur les points suivants.

1. La régulation des canaux jonctionnels (Martine TENCÉ, Edwige AMIGOU)

L'identification des mécanismes moléculaires responsables du contrôle de la communication jonctionnelle dans un modèle de culture primaire d'astrocytes a été poursuivie. Cette étude s'est focalisée sur l'inhibition provoquée en quelques minutes par l'endothéline-1 (ET-1) et la sphingosine-1-phosphate (S1P), deux médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que celle induite par une hypoxie métabolique. Dans ces trois traitements, l'inhibition de la communication s'accompagne d'une déphosphorylation de la connexine 43 (Cx43), l'une des deux protéines constitutives des jonctions communicantes, présentes au niveau des plaques jonctionnelles. Cette déphosphorylation est médiée par les phosphatases PP2B et PP1/ PP2A et requiert l'activation de Gi. D'autre part, les astrocytes expriment ZO-1, ZO-2 ainsi que l'occludine, des partenaires putatifs de la Cx43. Dans les conditions basales, ces trois protéines se présentent sous la forme d'anneaux membranaires co-localisés entre eux et associés à l'actine sous-corticale. Ni leur quantité ni leur distribution subcellulaire ne sont modifiées par l'ET-1, la S1P ou l'hypoxie métabolique. Des expériences de co-immunoprécipitation montrent que ZO-1, ZO-2 et l'occludine forment des complexes multiprotéiques et qu'une partie de la Cx43 astrocytaire est