



patients ayant un diabète de type 2 soulève des interrogations sur le possible rôle d'une dysfonction vasculaire dans la progression des anomalies de sécrétion de l'insuline au cours du diabète de type 2.

Ce travail pourrait ainsi aller dans le sens d'une intégration des signaux nerveux par le pancréas, mais également d'un rôle important de la microvascularisation dans l'histoire naturelle du diabète de type 2. **◇**

The pericyte of the pancreatic islet regulates capillary diameter and local blood flow

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011 ; 54 : 3003-6.
2. Lammert E. The vascular trigger of type II diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008 ; 116 (suppl 1) : S21-5.
3. Larger E. Hyperglycémie et angiogenèse. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 840-6.
4. Almacá J, Weitz J, Rodriguez-Díaz R, et al. The pericyte of the pancreatic islet regulates capillary diameter and local blood flow. *Cell Metab* 2018 ; 27 : 630-44.e4.
5. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res* 2005 ; 97 : 512-23.
6. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 2014 ; 508 : 55-60.
7. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006 ; 443 : 700-4.
8. Sasson A, Rachi E, Sakhneny L, et al. Islet pericytes are required for β -cell maturity. *Diabetes* 2016 ; 65 : 3008-14.
9. Marciniak A, Cohrs CM, Tsata V, et al. Using pancreas tissue slices for in situ studies of islet of Langerhans and acinar cell biology. *Nat Protoc* 2014 ; 9 : 2809-22.
10. Speier S, Nyqvist D, Cabrera O, et al. Noninvasive in vivo imaging of pancreatic islet cell biology. *Nat Med* 2008 ; 14 : 574-8.
11. Rodriguez-Díaz R, Abdulreda MH, Formoso AL, et al. Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrine pancreas. *Cell Metabolism* 2011 ; 14 : 45-54.

NOUVELLE

Un nouvel éclairage sur l'excitabilité thalamocorticale dans l'épilepsie-absence

Nathalie Leresche¹, François David², Régis C. Lambert¹

> Jusqu'à récemment, le décryptage du rôle joué par les différentes régions cérébrales dans la génération des rythmes de l'électroencéphalogramme (EEG) reposait sur l'enregistrement d'activités neuronales effectué sur des préparations anesthésiées. De telles préparations sont cependant peu adaptées pour étudier l'activité et la synchronisation des réseaux neuronaux pendant le cycle veille/sommeil ou lors de modifications physio(patho)logiques du niveau de vigilance. Les avancées des techniques électrophysiologiques ont changé la donne. Il est en effet devenu possible au moyen de tétrodes ou d'électrodes multicanaux d'enregistrer simultanément les activités unitaires d'ensembles neuronaux chez des animaux vigiles. Ces enregistrements peuvent être éventuellement combinés à des manipulations de l'activité neuro-

nal de canaux voltage-dépendants et de récepteurs des neurotransmetteurs à la dynamique des réseaux [1].

Lors du sommeil à onde lente¹, les relations réciproques entre le cortex et le thalamus, constituant la boucle thalamocorticale, sont essentielles à l'émergence d'un grand nombre d'activités rythmiques, particulièrement les fuseaux, les oscillations lentes et de type delta². Dans cette boucle, les neurones glutamatergiques (excitateurs) corticothalamiques et thalamocorticaux sont réciproquement connectés ; les neurones corticothalamiques projettent également sur les neurones GABAergiques (inhibiteurs)

¹ Le sommeil à ondes lentes est défini négativement comme *non-REM sleep*, sommeil qui n'est pas le sommeil paradoxal. Un seul critère le définit, la présence de fuseaux et d'ondes lentes cérébrales.

² Les plus lentes des ondes cérébrales. Elles ont une fréquence faible (0,1-4 Hz) mais une amplitude forte.

¹Sorbonne Université, CNRS, Inserm, Neuroscience Paris Seine – Institut de Biologie Paris Seine (NPS – IBPS), 9, quai St Bernard, 75252 Paris Cedex 05, France.

²Équipe Waking, Centre de recherche en neurosciences de Lyon, CRNL, Inserm U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, Lyon, France. nathalie.leresche@upmc.fr

localisés dans le noyau réticulé thalamique (NRT), induisant une inhibition de type *feed-forward*³ des neurones thalamocorticaux. Enfin, les neurones thalamocorticaux projettent en retour sur les neurones du NRT (Figure 1A). L'interaction dynamique des différentes structures de la boucle thalamocorticale est également à la base d'activités rythmiques pathologiques, telles celles de l'épilepsie de type absence chez l'enfant. Cette épilepsie non-convulsive est caractérisée par la répétition fréquente de brefs épisodes de perte de conscience associés à l'apparition sur l'EEG d'une oscillation spécifique, les décharges pointe-ondes [2].

L'activité de la boucle thalamocorticale est fortement conditionnée par les propriétés intrinsèques des neurones

³ Effet inhibiteur d'une entrée excitatrice par l'intermédiaire d'un interneurone GABAergique intercalé dans le réseau.

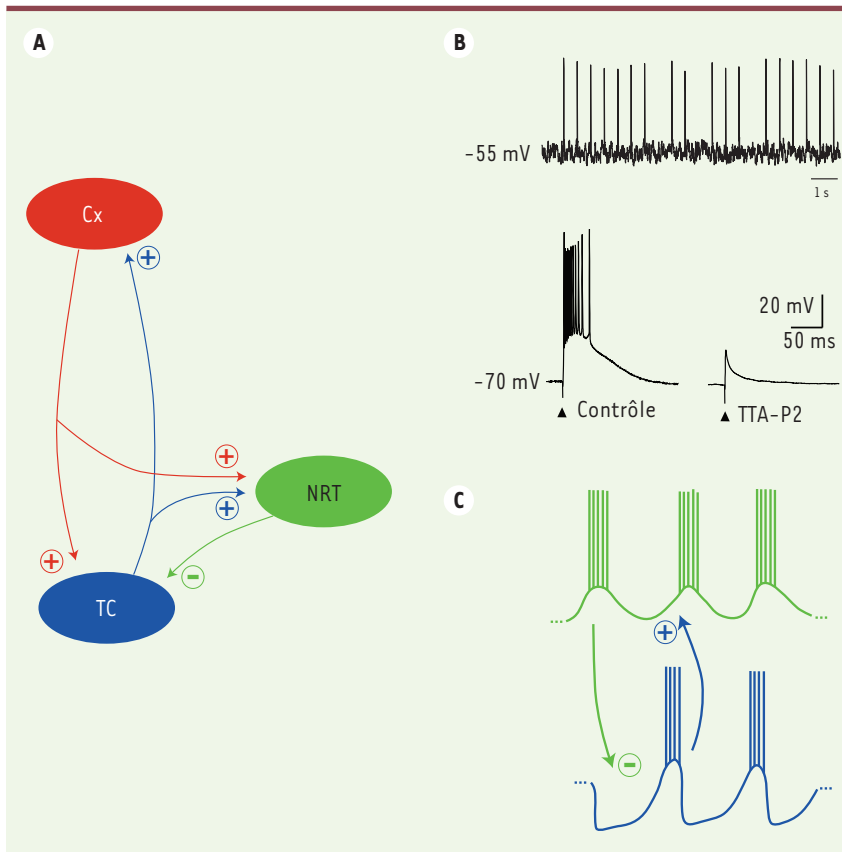


Figure 1. Interaction dynamique des structures de la boucle thalamocorticale.

A. Schéma de la boucle thalamocorticale. Cx : cortex, TC : noyaux thalamocorticaux, NRT : noyau réticulé thalamique. (+) connexions excitatrices glutamatergiques, (-) connexions inhibitrices GABAergiques. **B. Les deux modes de décharges des neurones thalamiques en fonction du potentiel de membrane.** À -55 mV, le neurone émet des potentiels d'action de manière tonique en réponse au bombardement synaptique. Au potentiel de -70 mV, il répond à une stimulation synaptique par une bouffée à haute fréquence de potentiels d'action. Cette bouffée est sous-tendue par une dépolarisation due à l'activation de canaux calciques de type T qui est totalement abolie par un bloquant spécifique, le TTA-P2. **C. Représentation schématique du mécanisme de génération des fuseaux de sommeil.** Les neurones du NRT (en vert) émettent des bouffées de potentiels d'action générant des potentiels synaptiques inhibiteurs GABAergiques dans les neurones TC (en bleu). Ces hyperpolarisations déclenchent en rebond des bouffées de potentiels d'action dans les

neurones TC qui excitent en retour les neurones du NRT et permettent l'activation d'un nouveau cycle d'oscillation. Dans les deux types neuronaux, les bouffées de potentiels d'action sont dues à l'activation des canaux de type T.

thalamiques leur conférant une excitabilité bi-modale. Aux potentiels de membrane dépolarisés (> -50 mV), les neurones thalamiques présentent un mode de décharge de potentiels d'action dit « tonique » (Figure 1B), mais un passage à des potentiels plus hyperpolarisés permet de recruter un type de canaux calciques dépendants du potentiel, les canaux calciques à bas-seuil d'activation de type T. L'activation des canaux T génère alors des bouffées à haute fréquence de potentiels d'action (Figure 1B). Le rôle de ces canaux dans la genèse des activités rythmiques de la boucle thalamocorticale a été particulièrement bien étudié en ce qui concerne les fuseaux de sommeil. Ces fuseaux ayant une origine thalamique, des préparations *in vitro* de tranches de thalamus préservant la connexion entre les neurones thalamocorticaux et ceux du NRT ont pu être utilisées avec succès.

Il a ainsi été montré que la mise en jeu des interactions synaptiques mutuelles entre les deux populations de neurones par des bouffées de potentiels d'action sous-tendues par les canaux T est à la base de cette autorythmicité thalamique (Figure 1C) [3].

L'approche *in vitro* atteint cependant ses limites lorsque l'on veut analyser des oscillations qui nécessitent, pour leur expression, l'intégrité de la boucle thalamocorticale. Néanmoins, sur la base de résultats obtenus sur des préparations de tranches de thalamus réalisées à partir de modèles génétiques ou pharmacologiques d'épilepsie-absence ainsi que d'études *in silico*, il était traditionnellement admis que, comme dans le cas des fuseaux de sommeil, les neurones thalamocorticaux et ceux du NRT émettaient des bouffées de potentiels d'action, sous-tendues par le recrutement des

canaux T, en phase avec chaque cycle des décharges pointe-ondes [4].

Pour dépasser ces limites et évaluer la pertinence des mécanismes suggérés par les précédentes études *in vitro* [4] ou sur animaux anesthésiés [5, 6], nous avons analysé la dynamique du réseau thalamocortical pendant les décharges pointe-ondes chez des animaux libres de leurs mouvements [7, 8] (→).

(→) Voir la Nouvelle de L.A. Sieu et al., m/s n° 5, mai 2015, page 444

L'activité de neurones corticaux et thalamiques a été enregistrée à l'aide d'électrodes de type « sonde en silicone » dans deux modèles rongeurs d'épilepsie-absence, le modèle génétique des rats GAERS⁴ [9] et un

⁴ Le modèle du rat GAERS (*Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg*) est un modèle isomorphe et prédictif de l'épilepsie-absence humaine.

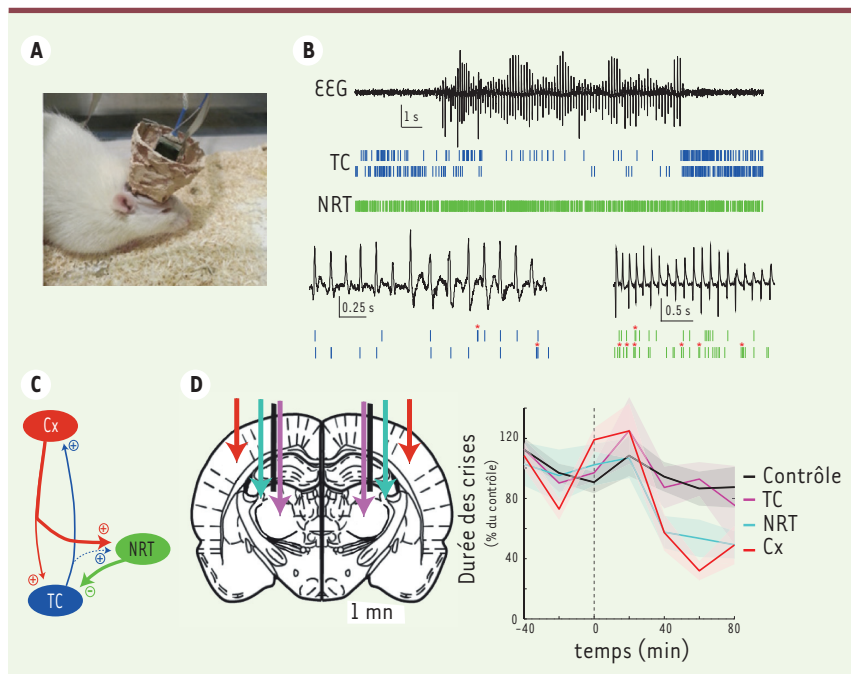


Figure 2. Dynamique du réseau thalamocortical pendant les décharges pointe-ondes chez des animaux libres de leurs mouvements. **A.** Dispositif expérimental combinant l'application locale de drogues par microdialyse et l'enregistrement des activités neuronales par « sonde en silicium » chez un rat GAERS (*Genetic absence epilepsy rats from Strasbourg*) vigile. **B.** En haut : enregistrements simultanés de l'activité électrique de deux neurones thalamocorticaux (TC) et d'un neurone du noyau réticulé thalamique (NRT) pendant les décharges pointe-ondes de l'électroencéphalographie (EEG). En bas : détails de l'activité électrique de deux neurones thalamocorticaux (à gauche) et de deux neurones du NRT (à droite) pendant les décharges pointe-ondes. Les étoiles indiquent la présence de bouffées à haute fréquence de potentiels d'action. Calibration EEG : 20 μ V. **C.** Dynamique de l'excitabilité thalamocorticale pendant les décharges pointe-ondes. L'épaisseur des traits symbolise l'importance des différentes connections synaptiques dans la genèse des activités rythmiques. **D.** À gauche : schéma d'une coupe d'un cerveau de rat montrant l'emplacement des sondes d'enregistrement et d'applications locales d'un bloquant spécifique des canaux T, le TTA-P2 (code couleur indiqué sur le graphe de droite). À droite : la modification de l'excitabilité des neurones du cortex et du NRT par l'application locale de TTA-P2 diminue les crises. Ce même bloquant n'a pas d'effet dans les noyaux thalamocorticaux (ces données sont adaptées de l'article de McCafferty *et al.* [7]).

modèle pharmacologique de rats auxquels est injecté du gamma-butyrolactone⁵ (GBL) [10] (Figure 2A). Dans ces modèles rongeurs, les décharges pointe-ondes étant initiées dans la région périrale du cortex somatosensoriel primaire avant d'envahir le noyau ventro-basal thalamique et les autres aires corticales [11], nous avons réalisé

ces enregistrements dans le réseau thalamocortical somatosensoriel.

L'analyse de leur dynamique de décharge montre que les neurones thalamocorticaux sont nettement moins actifs durant les périodes ictales⁶ qu'au cours des périodes inter-ictales (Figure 2B). La réduction d'activité intervient deux secondes avant l'apparition de la décharge pointe-onde sur l'EEG. Ainsi, 45 % des neurones thalamocor-

тикаux sont silencieux lors de plus de la moitié des complexes pointe-ondes d'une décharge. Par ailleurs, les neurones thalamocorticaux n'émettent une bouffée de potentiels d'action à haute fréquence que tous les sept complexes pointe-onde. Il est cependant essentiel de noter que si les neurones thalamocorticaux pris individuellement ont un faible niveau de décharge pendant les périodes ictales, la synchronisation de cette activité au niveau de la population neuronale génère une forte sortie excitatrice du thalamus comme l'atteste l'analyse par cross-corrélogramme⁷ de l'activité de neurones enregistrée simultanément.

Parmi la population de neurones du NRT, 50 % d'entre eux ont une fréquence de décharge très faible pendant les périodes inter-ictales comme pendant les périodes ictales. Les neurones du NRT actifs en périodes inter-ictales montrent, quant à eux, une diminution de leur taux de décharge 3 secondes avant la survenue des décharges pointe-ondes, tout comme les neurones thalamocorticaux. Cependant, contrairement aux neurones thalamocorticaux, ils augmentent ensuite leur taux de décharge qui reste à un niveau élevé durant toute la période ictale. Cette augmentation est essentiellement due à la présence de bouffées de potentiels d'action à haute fréquence lors des complexes pointe-ondes (Figure 2B).

L'analyse de l'activité de neurones enregistrée simultanément dans les différentes régions de la boucle thalamocorticale indique que, lors de la décharge pointe-onde, les neurones corticaux excitent les neurones thalamocorticaux — qui déchargent alors préférentiellement de manière tonique et non par bouffées de potentiels d'action — et les neurones du NRT qui déchargent par bouffées de potentiels d'action à haute fréquence. Ces bouffées de potentiels

⁵ Un solvant industriel rapidement métabolisé en gamma-hydroxybutyrate (GHB), une substance classée dans la liste des stupéfiants.

⁶ Période de crise.

⁷ Un corrélogramme est une représentation graphique mettant en évidence une ou plusieurs corrélation(s) entre des séries de données.

d'action vont alors sculpter et synchroniser la décharge tonique des neurones TC par un mécanisme d'inhibition de type « feed-forward » (Figure 2C).

Enfin, pour évaluer le rôle des bouffées de potentiels d'action sous-tendues par les canaux calciques à bas seuil dans la survenue des décharges pointe-ondes, nous avons appliqué pendant les enregistrements, par microdialyse inverse, un bloquant pharmacologique spécifique des canaux T, le TTA-P2⁸. L'application de TTA-P2 dans le noyau ventro-basal thalamique ne modifie pas la survenue des crises d'absence. En revanche, lorsque ce blocage est étendu au NRT, l'occurrence des crises diminue fortement (Figure 2D). Il est important de noter que l'application de TTA-P2 au niveau de la région périorale du cortex somatosensoriel primaire diminue également fortement les décharges pointe-onde indiquant que les canaux T des neurones corticaux jouent un rôle essentiel dans l'excitabilité de la boucle thalamocorticale pendant les crises.

⁸ TTA-P2 : 3,5-dichloro-N-[1-(2,2-diméthyl-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-4-fluoro-piperidin-4-ylmethyl]-benzamide.

En conclusion

Cette analyse de l'activité unitaire corticale et thalamique constitue la première description, au niveau cellulaire, de la dynamique du réseau thalamo-cortical pendant les crises d'absence chez des animaux vigiles. Elle montre que le mécanisme cellulaire des crises d'absence diffère de celui des fuseaux de sommeil, et que les propriétés d'excitabilité intrinsèque des neurones thalamocorticaux contribuent peu à l'hyperexcitabilité de la boucle thalamocorticale à l'origine des décharges pointe-ondes. ♦

New light shed on thalamocortical excitability in absence epilepsy

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Taylor H, Schmiedt JT, Carcak N, et al. Investigating local and long-range neuronal network dynamics by simultaneous optogenetics, reverse microdialysis and silicon probe recordings in vivo. *J Neurosci Methods* 2014 ; 235 : 83-91.
2. Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 371-82.
3. Bal T, von Krosigk M, McCormick DA. Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro. *J Physiol (Lond)* 1995 ; 483 : 641-63.
4. Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 2009 ; 62 : 612-32.
5. Paz JT, Chavez M, Saillet S, et al. Activity of ventral medial thalamic neurons during absence seizures and modulation of cortical paroxysms by the nigrothalamic pathway. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 929-41.
6. Slaughter SJ, Leresche N, Deniau JM, et al. Activity of thalamic reticular neurons during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 2323-34.
7. McCafferty C, David F, Venzi M, et al. Cortical drive and thalamic feed-forward inhibition control thalamic output synchrony during absence seizures. *Nat Neurosci* 2018 ; 21 : 744-56.
8. Sieu LA, Bergel A, Tiran E, et al. Mesure simultanée des dynamiques neuronale et vasculaire chez l'animal mobile. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 32 : 444-7.
9. Depaulis A, David O, Charpier S. The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. *J Neurosci Methods* 2016 ; 260 : 159-74.
10. Snead OC 3rd. Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents. *J Neural Transm* 1992 ; 35 (suppl) : 7-19.
11. Polack PO, Guillemain I, Hu E, et al. Deep layer somatosensory cortical neurons initiate spike-and-wave discharges in a genetic model of absence seizures. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 6590-9.

NOUVELLE

Effet majeur sur le microbiote intestinal des médicaments non antibiotiques

Quentin Le Bastard, François Javaudin, Emmanuel Montassier

Université de Nantes, Microbiotas hosts antibiotics and bacterial resistances (MiHAR),
1, place A. Ricordeau, 44093 Nantes, France.
emmanuel.montassier@chu-nantes.fr

➤ Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes, majoritairement des bactéries, qui colonise le tube digestif et dont la composition évolue de façon dynamique sous l'influence de nombreux facteurs. On peut citer l'alimentation, les pathologies chroniques comme le diabète ou encore les antibiotiques [1].

Récemment, des travaux réalisés chez l'homme ont révélé des associations entre une prescription de certaines molécules non antibiotiques comme les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), la metformine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antipsychotiques, et des altérations spécifiques de la flore digestive [2-6].

Afin de déterminer si ces modifications sont liées à une action directe sur les populations bactériennes composant le microbiote intestinal, Maier et ses collègues ont évalué individuellement l'action de plus d'un millier de molécules sur une quarantaine de souches bactériennes représentatives de ce microbiote [7].