

Propos recueillis par Lucile André

PIONNIER DU CORTEX

Stéphane Bugeon

neuroscientifique et chargé de
recherche Inserm, chef de l'équipe
Circuits neuronaux et codage
sensoriel à l'Institut de neurobiologie
de la Méditerranée à Marseille



Stéphane Bugeon est un explorateur. Non pas de contrées lointaines et reculées, mais d'un territoire dont chacun est doté : le cortex cérébral. Car si ce nom est bien connu, on est loin d'avoir compris tous ses mécanismes. Et notamment ceux de populations locales, appelées « interneurones inhibiteurs ». Pourtant, ces derniers ont le pouvoir de moduler notre attention, en contrôlant mystérieusement l'activité des neurones voisins. Témoignage d'un Indiana Jones de la matière grise.

« Travailler sur le cerveau est fascinant. Cet organe est une énigme, et tenter de percer à jour un des derniers trucs qu'on ne comprend pas, c'est ce qui me motive au quotidien. L'un des mystères que je cherche à lever, c'est comment notre cerveau est capable d'allumer ou d'éteindre des réseaux entiers de neurones selon ses besoins. Exemple : quand vous êtes concentré sur une tâche, que quelqu'un entre dans la pièce et que vous ne l'entendez pas arriver. C'est parce que toute votre attention est focalisée sur la tâche en cours, et fait partiellement abstraction du reste. À cet instant, certains neurones liés à l'audition sont inhibés. Mais comment ce processus fonctionne-t-il exactement ? »

Voyage au centre du cerveau

Pour répondre à cette question, pas d'autre choix que de plonger dans l'organe maître du corps. À la recherche de neurones bien particuliers : les interneurones inhibiteurs. C'est un certain type de neurones dont le but est de réguler les autres neurones et d'éviter une suractivité. C'est leur fonction principale. Ces interneurones sont extrêmement variés car ils sont dotés d'une grande diversité génétique. Ainsi, il n'existe pas une seule sorte d'interneurones inhibiteurs, mais des dizaines. À l'**Institut de neurobiologie de la Méditerranée** à Marseille, où je travaille, on s'est posé la question : cette diversité génétique se traduit-elle par différentes fonctions ?

De mini-interrupteurs

Pour bien comprendre, il faut imaginer que ces interneurones sont comme des chefs d'orchestre qui décident quel neurone va être activé ou désactivé. Comme une multitude de petits interrupteurs. Mais relier leur signature génétique avec leur fonction précise n'est pas une mince affaire. En effet, pour étudier les gènes d'un neurone, il faut l'extraire du cerveau vivant, et donc perdre les informations sur son activité dans le cortex. Il a donc fallu ruser en couplant deux méthodes. D'une part, nous avons fait un enregistrement de la variation de calcium dans les cellules, une technique qui indique si une cellule donnée est activée ou non. Et d'autre part, nous avons fait de la **transcriptomique spatiale**, qui permet

de lire la carte d'identité génétique d'un neurone. Nous avons donc pu mesurer l'activité des interneurones en milieu vivant tout en regardant leur identité génétique. Et ce que nous avons découvert est assez surprenant. En fait, il y aurait une continuité dans les différences génétiques des interneurones d'une même région. Une sorte de dégradé, non de couleurs, mais d'infimes variations dans les gènes. Et ce dégradé serait directement corrélé à la modulation de l'état de vigilance. Ainsi, il y aurait une pluralité de fonctions des interneurones, calquée sur la pluralité de leur carte génétique. Bien plus complexe que nous ne le pensions !

Nous avons pu faire cette démonstration dans une région précise : le cortex visuel primaire, qui constitue la porte d'entrée des informations visuelles provenant de la rétine de l'œil. Concrètement, on peut le traduire par un exercice simple. Si l'on demande à quelqu'un de trouver les différences entre deux images très proches, ses interneurones inhibiteurs vont entrer en jeu pour désactiver d'autres neurones. L'idée, c'est d'être dans un état d'éveil attentif, pour faciliter la discrimination entre les deux images. Cet état de conscience est utile pour des tâches sensorielles complexes. Ainsi, le cerveau se concentre davantage sur le visuel, et met de côté temporairement d'autres fonctions cognitives. La question désormais est la suivante : ce fonctionnement s'applique-t-il à d'autres régions du cerveau ?

Recherche surprise

C'est ce que nous allons tenter de découvrir dans les prochaines années. Tous nos travaux sont ce qu'on appelle de la recherche « fondamentale ». Elle ne sert pas directement à guérir des maladies, et on ne sait pas à quoi s'attendre. Mais c'est ce genre de recherche exploratoire qui permet de faire des découvertes qu'on ne soupçonnait pas. Et c'est ça qui me passionne dans mon métier. Explorer des mécanismes inconnus, être les premiers à les décrypter. »

Transcriptomique spatiale.

Technologie qui combine le profilage à haut débit de l'expression des gènes avec l'information spatiale des cellules dans les tissus ou les organes

Institut de neurobiologie de la Méditerranée :
unité 1249 Inserm/
Aix-Marseille
Université

S. Bugeon et al. *Nature*, 6 juillet 2022