

ment associée à la perception d'une douleur thermique. Les cinq stimulations activent également toutes le cortex insulaire. L'activation du cortex cingulaire antérieur qui est démasquée par la stimulation par la grille est cohérente avec l'hypothèse de Craig et Bushnell: l'activité ascendante *via* le faisceau latéral spino-thalamo-cortical issu des neurones COOL de la couche I (figure 1) et projetant au cortex insulaire inhibe de façon tonique l'activité des neurones HPC évoquée par le froid nociceptif, conduite par le faisceau ascendant médian spino-thalamo-cortical issu des neurones HPC de la couche I et projetant sur le cortex cingulaire antérieur (figure 2).

Ces résultats sont à rapprocher de ce qui est observé dans le syndrome douloureux central: comme dans l'illusion douloureuse créée par la grille, les patients atteints par ce syndrome sont sujets à des sensations de «chaleur intense, comparable à une brûlure associée à une douleur au froid» et à une allodynie thermique au froid, toujours associées à des lésions mettant en jeu le faisceau spino-thalamo-cortical latéral, en particulier le thalamus postéro-latéral et la substance blanche subinsulaire, mais jamais associées à des lésions du faisceau spino-thalamo-cortical médian [4]. De telles lésions, affectant l'activité du système «COOL», pourraient démasquer l'activation du

système «HPC» induite par le froid nociceptif dans les conditions physiologiques, en particulier du cortex cingulaire antérieur; cette activation du système «HPC» serait associée à la douleur de type brûlure au froid.

B.C.

1. Casey K. *Pain and central nervous system disease*. New York: Raven Press, 1991.
2. Craig AD, Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 1994; 264: 252-5.
3. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996; 384: 258-60.
4. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain - A study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989; 37: 173-85.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **L'indispensable aide aux migrants... vers le cortex cérébral.** La lissencéphalie se caractérise par un trouble sévère du développement cérébral dû à un arrêt de la migration neuronale survenant entre la 9^e et la 13^e semaine de la grossesse. Un gène, baptisé *LIS1* (pour lissencéphalie) est considéré comme impliqué non seulement dans la lissencéphalie pure, mais aussi dans le syndrome de Miller-Dieker, ou agyrie-pachygyrie généralisée, qui associe lissencéphalie et dysmorphie faciale et dont le défaut génétique consiste en une délétion en 17p13.3. Chez des malades atteints de lissencéphalie pure et ne présentant aucune délétion étendue en 17p13.3 pouvant être visualisée par la technique de FISH, des mutations discrètes du gène *LIS1* (mutation ponctuelle créant un codon stop, délétion de 22pb au niveau d'une jonction intronique entraînant la perte de 32 acides aminés) viennent confirmer la responsabilité totale de ce gène dans la lissencéphalie [1]. Le mécanisme moléculaire envisagé est une haplo-insuffisance de la protéine *LIS1* et donc une perte de fonction. Comment le gène *LIS1* intervient-il dans la migration des neurones du cortex cérébral? Lors de la déduction de la structure de la protéine *LIS1* d'après la séquence de son

ADNc, on avait mis en avant son analogie avec celle de la β -transducine, une sous-unité de la protéine G trimérique des photorécepteurs (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1124*). Depuis, on a montré que *LIS1* code pour une sous-unité d'une enzyme, très répandue, qui en comporte trois, la PAF-acétylhydrolase (PAF pour *platelet activating factor*) (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1059*) [2]. On sait à présent que le PAF, à basse concentration, induit la différenciation neuronale en culture mais qu'il est toxique à concentration élevée. L'insuffisance de sous-unité de 45 kDa doit diminuer la formation de l'enzyme trimérique, d'où l'accumulation de PAF dans le tissu nerveux en développement. C'est donc à un phénomène de toxicité que les auteurs proposent de rapporter l'inhibition de la migration neuronale [1]. Il n'est, par ailleurs, pas impossible que la protéine *LIS1* intervienne dans d'autres complexes à sous-unités multiples impliqués dans la migration neuronale. Il est intéressant de noter que la plupart des gènes candidats pour les désordres par haplo-insuffisance codent pour des protéines qui participent à des complexes multimoléculaires à la stœchiométrie précise. La migration neuronale fait appel à des processus d'une grande complexité dans leur chronologie et leur

distribution comme le dévoilent les conséquences de la mutation *reeler* chez la souris [3]. La pathologie humaine a permis de découvrir aussi d'autres gènes: le gène *KAL-1* du syndrome de Kallmann (*m/s n° 9, vol. 7, p. 980*) dont la protéine prédite ressemble aux molécules d'adhérence des cellules nerveuses et dont les mutations provoquent un défaut de migration des neurones olfactifs [4]; le gène codant pour la molécule d'adhérence LI-CAM dans l'hydrocéphalie liée à l'X (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1122*); et le gène à homéoboîte *EMX2* dont on a trouvé des mutations dans une forme sévère de schizencéphalie* [5]. La passionnante découverte des composants moléculaires des processus migratoires des neurones ne fait que commencer.

* Anomalie de la division verticale de l'encéphale.

- [1. Lo Nigro C, et al. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 157-64.]
- [2. Hattori M, et al. *Nature* 1994; 370: 216-8.]
- [3. Goffinet AM. *Med Sci* 1996; 12: 631-5.]
- [4. Hardelin JP, et al. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 373-7.]
- [5. Brunelli S, et al. *Nature Genet* 1996; 12: 94-6.]