

complexes TFIIIC/STAGA induit un recrutement aberrant de ces complexes aux gènes spécifiques des photorécepteurs. Cela induit une hyperacétylation des histones, la décondensation de la chromatine et une augmentation de la taille du noyau des photorécepteurs entraînant une « dilution » des facteurs de transcription. Cet effet de « dilution » conduirait à une diminution de l'expression des gènes qui sont normalement spécifiquement et fortement exprimés dans la rétine. Le contrôle de leur expression serait le plus sensible à une perturbation de l'architecture particulière des noyaux des photorécepteurs. Cette hypothèse est renforcée par l'observation d'une distribution des gènes fortement exprimés dans l'euchromatine périphérique, alors que des gènes non exprimés sont localisés dans l'hétérochromatine centrale. Cette répartition est perdue dans les photorécepteurs des souris SCA7, expliquant ainsi

le profil d'expression des gènes observé chez ces animaux. En conclusion, ces études montrent la nécessité de comprendre la fonction normale des protéines portant l'expansion de polyglutamine et indiquent que des modifications de la chromatine pourraient jouer un rôle majeur dans les maladies neurodégénératives. ♦

Role of chromatin alterations in neurodegeneration induced by polyglutamine-expanded ataxin-7

RÉFÉRENCES

1. Cummings CJ, Zoghbi HY. Trinucleotide repeats : mechanisms and pathophysiology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000 ; 1 : 281-328.
2. Lebre A, Brice A. Maladies par expansion de polyglutamine. Données moléculaires et physiopathologiques. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 1149-57.
3. Helmlinger D, Hardy S, Sasorith S, et al. Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 1257-65.
4. McMahon SJ, Pray-Grant MG, Schieltz D, et al. Polyglutamine-expanded spinocerebellar ataxia-7 protein disrupts normal SAGA and SLIK histone acetyltransferase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 8478-82.
5. Palhan VB, Chen S, Peng GH, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-7 inhibits STAGA histone acetyltransferase activity to produce retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 8472-7.
6. Michalik A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2004 ; 12 : 2-15.
7. Helmlinger D, Abou-Sleymane G, Yvert G, et al. Disease progression despite early loss of polyglutamine protein expression in SCA7 mouse model. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 1881-7.
8. La Spada AR, Fu YH, Sopher BL, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-7 antagonizes CRX function and induces cone-rod dystrophy in a mouse model of SCA7. *Neuron* 2001 ; 31 : 913-27.
9. Yoo SY, Pennesi ME, Weeber EJ, et al. SCA7 knockin mice model human SCA7 and reveal gradual accumulation of mutant ataxin-7 in neurons and abnormalities in short-term plasticity. *Neuron* 2003 ; 37 : 383-401.
10. Sugars KL, Rubinsztein DC. Transcriptional abnormalities in Huntington disease. *Trends Genet* 2003 ; 19 : 233-8.
11. Helmlinger D, Hardy S, Abou-Sleymane G, et al. Glutamine-expanded ataxin-7 alters TFIIIC/STAGA recruitment and chromatin structure leading to photoreceptor dysfunction. *PLoS Biol* 2006 ; 4 : e67.
12. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001 ; 293 : 1074-80.

NOUVELLE

Le contenu émotionnel des mots peut moduler leur accès à la conscience

Raphaël Gaillard, Antoine Del Cul, Lionel Naccache, Stanislas Dehaene

R. Gaillard, A. Del Cul :

Inserm U562, IFR 49, CEA/DRM/DSV, Orsay, France.

L. Naccache : Inserm U562, IFR 49, CEA/DRM/DSV, Orsay, France et Fédération de Neurophysiologie Clinique, Fédération de Neurologie, IFR 49, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

S. Dehaene : Inserm U562, IFR 49, CEA/DRM/DSV, Orsay, France et Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France.

raphael.gaillard@normalesup.org

➤ Quel accès pouvons-nous avoir à des stimulus non consciemment perçus ? Quel est le niveau de complexité et d'abstraction d'un processus cognitif non conscient ? Il a été montré que des stimulus émotionnels non symboliques tels que des visages exprimant la peur peuvent moduler l'activité des structures cérébrales impliquées dans la perception et l'expression des émotions. Cette modulation persiste, notamment au niveau des amygdales cérébrales, lorsque ces visages sont présentés dans des conditions subliminales, c'est-à-dire lorsqu'ils ne sont pas perçus consciemment [1, 2]. De

même un patient dont le cortex visuel a été détruit (cécité corticale) n'est pas capable d'indiquer la position d'un visage dans l'espace mais catégorise correctement la valence émotionnelle exprimée par celui-ci, comme si l'émotion exprimée par ce visage était néanmoins perçue [3, 4]. Cette performance, en l'absence de toute perception consciente, a amené à formuler l'hypothèse d'une voie sous-corticale qui viendrait activer très rapidement les amygdales cérébrales face à des stimulus correspondant à des menaces phy-

logénétiques (araignée, serpent, visage par exemple) [5].

La situation est très différente pour des stimulus symboliques tels que des mots. En effet on sait que leur lecture implique un certain nombre d'étapes corticales permettant leur reconnaissance et l'accès à leur sens [6]. Qu'en est-il lorsque ces mots ne sont pas consciemment perçus ? Nous avons pu montrer dans une étude publiée l'année dernière que



leur contenu émotionnel peut également moduler l'activité des amygdales cérébrales [7, 8]. Nous avons testé trois patients souffrant d'épilepsie sévère chez lesquels des électrodes intracérébrales avaient été implantées pour la localisation précise du foyer épileptogène. Nous avons montré que les potentiels évoqués dans leurs amygdales cérébrales permettent de distinguer les mots émotionnels et les mots neutres, alors même qu'aucun de ces patients n'était capable de catégoriser ces mots selon leur valence (leurs performances étaient au niveau du hasard). Ainsi, cette étude a apporté une démonstration électrophysiologique d'un accès non conscient au sens des mots (la valence émotionnelle est un attribut sémantique), mais sans que l'on retrouve de corrélat comportemental de cet accès.

À la suite de ce travail, nous avons testé deux groupes de sujets sains (de 12 et 24 sujets respectivement) dans une expérience au cours de laquelle seul le comportement des sujets était mesuré [9].

Le principe est de présenter les mots dans des conditions variables de masquage, proches du seuil de conscience. Dans un paradigme un peu différent, dit de clignement attentionnel, il a déjà été montré que les mots émotionnels sont plus souvent consciemment perçus que les mots neutres [10]. Quel est le mécanisme de cet abaissement du seuil de conscience par la valence émotionnelle ? Nous formulons l'hypothèse qu'il pourrait être la conséquence de l'accès non conscient au sens des mots, entraînant une facilitation de la perception consciente de ces mots du fait des rapports étroits existant entre le système neuronal dévolu au traitement des émotions (système limbique en particulier) et le système neuronal distribué impliqué dans la perception consciente (réseau fronto-pariétal notamment). Néanmoins, il existe une hypothèse alternative à cette diminution du seuil de conscience n'impliquant pas nécessairement un processus sémantique non conscient. En effet, dans cette étude [10], l'ensemble des conditions était randomisé, si bien que la plupart des mots avaient été consciemment perçus (présentés dans des conditions moins masquées) avant d'être présentés dans des conditions subliminales. On peut donc imaginer que les sujets avaient mieux mémorisé les mots émotionnels (« peur » ou « danger » par rapport aux mots neutres et parvenaient donc mieux à les reconnaître lorsqu'ils étaient ensuite davantage masqués. Pour distinguer ces deux hypothèses, nous avons construit un paradigme original permettant la mesure de chacun de ces deux effets et de leur éventuelle interaction. Nous avons utilisé des mots neutres et des mots

émotionnels appartenant au registre de la peur ou de la menace, et nous avons partagé ces listes en sous-listes : certains mots étaient présentés avec un masquage croissant (donc étaient initialement consciemment perçus puis progressivement masqués) alors que d'autres étaient présentés avec un masquage décroissant (pas de perception consciente préalable). La mesure de l'identification des mots pour le masquage intermédiaire permettait donc de faire la part entre l'effet de perception consciente préalable et l'effet de la valence émotionnelle.

Nous avons obtenu plusieurs résultats :

- les mots ayant été consciemment perçus au préalable étaient plus souvent reconnus que les autres : il était donc bien nécessaire de contrôler cet effet ;
- les mots émotionnels étaient plus souvent consciemment perçus que les mots neutres ;
- il n'y avait aucune interaction entre ces deux effets : l'effet de la valence émotionnelle persistait notamment pour les mots n'ayant jamais été consciemment perçus au cours de l'expérience.

Nous avons utilisé deux types de mesure :

1. le rapport direct par les sujets des mots présentés (lecture à voie haute), comparé dans un second temps aux mots effectivement présentés ;
2. une échelle visuelle analogique de la visibilité de chaque mot.

Ces deux mesures, qui se sont révélées bien corrélées entre elles, ont donné des résultats identiques. L'enregistrement de toutes les réponses a également permis d'analyser les erreurs de perception, c'est-à-dire les cas où le sujet rapportait subjectivement avoir perçu un mot différent du mot effectivement présenté. Pour ces perceptions erronées, les sujets avaient une tendance significative à rapporter plus souvent un mot négatif lorsque le mot effectivement présenté était négatif que lorsqu'il était neutre.

Ainsi, nous avons fait l'hypothèse selon laquelle, dans le cas de ces erreurs de lecture, alors que les sujets n'avaient pu accéder à l'identité précise du mot,

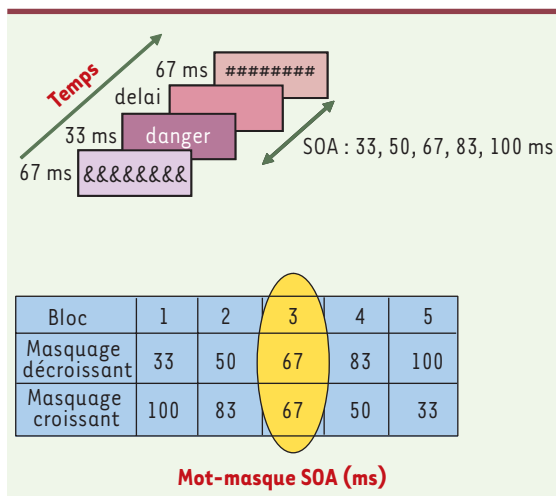


Figure 1. Paradigme de présentation subliminale masquée : les mots menaçants ou neutres sont présentés brièvement et précédés et suivis de masques formés de chaînes de caractères. L'introduction d'un délai entre le mot et le masque (avec un SOA, *stimulus onset asynchrony*, de 33 à 100 ms) permet de faire varier le masquage. La moitié des mots est présentée avec un masquage croissant et l'autre moitié avec un masquage décroissant. Le bloc central (ovale jaune) permet de différencier l'effet de la valence émotionnelle et l'effet de la perception consciente préalable.

l'attribut sémantique représenté par la valence émotionnelle du mot influençait de manière non consciente les sujets dans le choix du mot rapporté. Enfin, une sous-liste de mots voisins orthographiques (plaie/pluie, arme/orme, hache/vache par exemple) a également été utilisée pour s'assurer que la différence de perception entre mots émotionnels et mots neutres ne résultait pas de différences physiques. Là aussi, les mots émotionnels étaient plus souvent consciemment perçus que les mots neutres de ces paires de voisins orthographiques.

Nous avons donc démontré qu'il est possible d'accéder non consciemment au sens des mots. L'extraction non consciente de la valence émotionnelle des mots augmente en effet la probabilité de leur survenue à la conscience lorsque cette valence est négative. Le mécanisme de cet abaissement du seuil de conscience reste à déterminer. Une fois les amygdales cérébrales non consciemment activées, s'agit-il d'une propagation préfrontale de cette activation [11] et/ou d'une amplification de l'activité des régions visuelles impliquées dans la lecture conduisant à une

meilleure visibilité [12] ? La poursuite de ces travaux en IRM fonctionnelle devrait permettre de déterminer les mécanismes de cette modulation de l'accès à la conscience. ♦

Behavioural evidence of nonconscious semantic processing for emotional words

RÉFÉRENCES

1. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, et al. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998; 18 : 411-8.
2. Whalen PJ, Kagan J, Cook RG, et al. Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science* 2004; 306 : 2061.
3. Morris JS, DeGelder B, Weiskrantz L, Dolan RJ. Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain* 2001; 124 : 1241-52.
4. Pegna AJ, Khateb A, Lazeyras F, Seghier ML. Discriminating emotional faces without primary visual cortices involves the right amygdala. *Nat Neurosci* 2005; 8 : 24-5.
5. Ohman A, Mineka S. Fears, phobias, and preparedness : toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol Rev* 2001; 108 : 483-522.
6. Gaillard R, Naccache L, Pinel P, et al. Direct intracranial, fMRI and lesion evidence for the causal role of left inferotemporal cortex in reading. *Neuron* 2006; 50 : 191-204.
7. Naccache L, Gaillard R, Adam C, et al. A direct intracranial record of emotions evoked by subliminal words. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 7713-7.
8. Gaillard R, Naccache L. L'enregistrement de l'amygdale révèle un accès inconscient au sens des mots. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 : 804-5.
9. Gaillard R, Del Cul A, Naccache L, et al. Nonconscious processing of emotional words modulates conscious access. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 : 7524-9.
10. Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411 : 305-9.
11. Carretie L, Hinojosa JA, Mercado F, Tapia M. Cortical response to subjectively unconscious danger. *Neuroimage* 2005; 24 : 615-23.
12. Krolak-Salmon P, Henaff M, Vigheto A, et al. Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex. A depth electrode ERP study in human. *Neuron* 2004; 42 : 665-76.

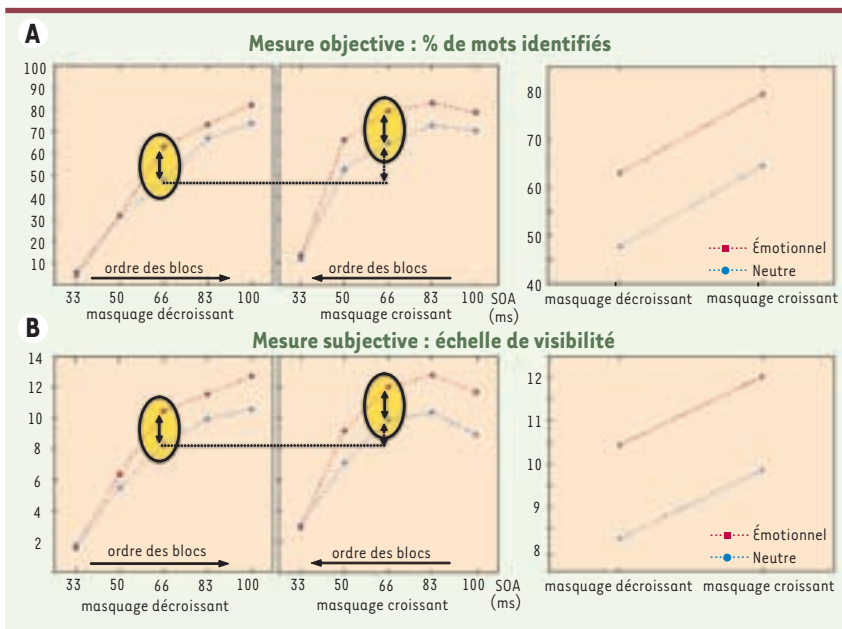


Figure 2. A. Pourcentage d'identification correcte des mots selon la valence et le masquage. **B.** Échelle de visibilité selon la valence et le masquage. La colonne de droite correspond au masquage intermédiaire (entouré d'un cercle jaune dans les autres figures), au cours duquel on observe un effet principal de la valence (flèche en gras) et de la perception consciente préalable (flèche en pointillé), et l'absence d'interaction entre ces deux effets.

ILLUSTRATIONS DES ARTICLES (vignettes) : p. 721 : image montrant l'activation de la PI3K et l'accumulation synaptique de phosphotyrosines dans des conjugués formés entre les lymphocytes T CD4+ naïfs humains et des cellules dendritiques matures 4 heures après le début du contact (© photo Georges Bismuth) - p. 727 : le marqueur lysosomal Lamp-1 en représenté en vert, alors que les complexes CMH de classe I sont en rouge. Les cellules colorées sont des cellules dendritiques humaines, produites par culture de monocytes de sang humain en présence d'IL-4 et de GM-CSF pendant une semaine. La photo montre des cellules non activées, où on trouve une bonne partie des molécules du CMH-I dans l'appareil de Golgi, et LAMP-1 dans des structures tubulaires (© photo Peter van Endert) - p. 733 : image d'hémophagocytose (© photo Geneviève de Saint Basile) - p. 739 cyto-adhérence des érythrocytes infectés par *P. falciparum* à la surface des cellules NK (© photo Sophie Ugolini) - p. 745 : cellules déciduales de l'utérus (photo Claude le Goascogne - © Photothèque Inserm) - p. 751 : cellule infectée par le VIH (photo Jean-Claude Chermann - © Photothèque Inserm) - p. 755 : carcinome basocellulaire (© photo Nicole Basset-Seguín)