

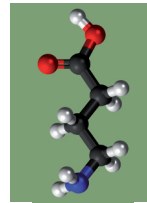
Déchiffrer l'inhibition GABAergique corticale

Yehezkel Ben-Ari

L'acide γ -aminobutyrique (GABA, *gamma aminobutyric acid*) est une star depuis les années soixante. Neurotransmetteur phare de l'inhibition cérébrale, il est un facteur clé de la genèse des oscillations qui gèrent notre activité sensorielle, motrice, et notre capacité à intégrer des informations et à les retenir. Avec plus de 1 500 sous-unités possibles du récepteur GABA de type A (GABA_A), avec des réseaux de neurones GABAergiques d'une complexité inégalée, avec des terminaisons localisées sur des dendrites, des axones ou des corps cellulaires, l'analyse de ce système inhibiteur du système nerveux central est loin d'être achevée.

Une perte de cette inhibition joue un rôle important dans de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques. Les recherches sur les systèmes GABAergiques ont d'ailleurs permis de développer des anesthésiques, ainsi que des traitements des crises d'épilepsie, de la douleur, et de l'anxiété. L'histoire de la découverte du GABA mérite d'être contée car elle montre comment, en utilisant des techniques considérées frustrées aujourd'hui, quelques scientifiques et médecins visionnaires ont pu en une décennie identifier l'agent phare de l'inhibition neuronale, le GABA et ses mécanismes d'actions. Kresimir Krnjevic (que nous appelions tous KK) qui vient de nous quitter, en fut un des acteurs clés (voir *Encadré*).

En 1956, Ernst Florey et ses collègues montrent que des extraits d'un crabe (dit de Dungeness, un crabe trouvé sur la côte américaine de l'océan Pacifique) inhibent la contraction des pinces d'écrevisse : le facteur I (pour inhibition) est né. Une purification par cristallisation des extraits permet d'identifier le GABA dont les applications exogènes miment l'inhibition dans cette préparation [1, 2]. En 1960, étudiant l'activité d'un neurone sensoriel isolé d'écrevisse, Stephen Kuffler, alors à l'université John Hopkins de Baltimore (États-Unis), montre que le GABA exerce aussi un rôle important dans l'inhibition présynaptique chez l'écrevisse [3]. Étudiant des muscles extenseurs de sauterelle, à New York, Harry Grundfest et ses collègues montrent,



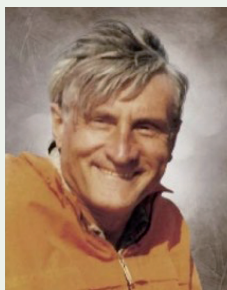
dans la même période, des propriétés semblables de l'inhibition GABAergique. L'inversion des courants endogènes inhibiteurs qui est mimée par le GABA est sensible aux taux d'ions chlorures intracellulaires (Cl⁻) suggérant que le récepteur-canal GABA est perméable aux ions chlorures [4]. La scène est prête pour l'entrée en piste de KK sur le cortex de mammifères.

Dans les années soixante, l'université de Camberra (Australie) était le centre d'excellence de la neurophysiologie avec Sir John Eccles (futur prix Nobel de physiologie ou médecine, reçu en 1963) et Ricardo Miledi (futur collaborateur de Sir Bernard Katz, autre prix Nobel reçu en 1970). KK s'y rend pour parfaire sa formation sur la jonction neuro-musculaire, mais également la moelle épinière, deux modèles de choix pour comprendre la transmission synaptique. Il accepte ensuite une proposition de diriger une équipe de recherche à l'institut de physiologie animale de Babraham (proche de Cambridge, Royaume-Uni), autre pépinière de talents (Hebb, Whittaker, Gaddum, Keynes et bien d'autres). Il fera avec ses élèves une série d'expériences clés. Utilisant la technique de micro-iontophorèse qu'il venait de développer, il applique des agents pharmacologiques localement, dans la proximité d'un neurone cortical. Dans un

Fondateur de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed), Directeur général (CEO) de *Neurochlore* (Marseille). Grands prix de l'Inserm, Milken de la fondation américaine de l'épilepsie et de la société européenne de l'épilepsie, du Fond de la recherche scientifique (FNRS) de Belgique. Docteur Honoris Causa de l'université de Liège (Belgique), Directeur de recherche émérite à l'Inserm, Batiment Beret Delage, Campus scientifique de Luminy, 163 route de Luminy, 13273 Marseille Cedex 09, France.
ben-ari@neurochlore.fr

Vignette (© creative commons).

Kresimir Krnjevic (1927-2021) :
le déchiffreur de l'inhibition
GABAergique corticale



Né à Zagreb en 1927, resté profondément attaché à son pays d'origine, Kresimir Krnjevic étudie dans des lycées à Genève (Suisse) puis au Cap (Afrique du Sud). Il rejoint ensuite, pendant la guerre, à Londres, son père qui était membre du gouvernement yougoslave en exil. Il aura d'ailleurs l'occasion de sentir de près les effets de bombes déposées par les croates pro-nazis. Il poursuit son éducation scientifique à Édimbourg, en Écosse, où il passe sa thèse de doctorat en sciences. Cherchant sa voie, et passionné par les courants électriques des tissus nerveux, Kresimir Krnjevic se forme à Seattle, aux États-Unis, en étudiant les courants sodiques et potassiques dans des nerfs en dégénérescence et les réponses sensorielles des neurones du néocortex de chat. La suite allait illustrer son sixième sens pour faire des découvertes fondamentales sur la neurotransmission. Devenu directeur du laboratoire de recherche sur l'anesthésie de l'université McGill, à Montréal (Canada), ses travaux portent alors notamment sur les actions de l'acétylcholine ou des catécholamines sur des molécules anesthésiantes, ou sur l'étude des épilepsies. Au fil des années, Kresimir Krnjevic en fait un lieu de recherche réputé dans le monde entier. La Neurosciences doit beaucoup à ses travaux, à ses intuitions et sa compréhension des courants électriques. Son parcours illustre d'ailleurs l'importance d'utiliser des préparations variables choisies en fonction de la question posée et de travailler sur une multiplicité de problèmes, plutôt que de se confiner à une même technique et une même approche. Chercheur scientifique complet, travailleur acharné, biophysicien accompli, il a apporté des lumières dans bien des domaines et irrigué les neurosciences. Il aura été un modèle sur le plan humain, un maître pour ses nombreux élèves, et, surtout, le porteur d'une façon d'aborder la science hors des clous, ne tenant pas compte des modes et des honneurs, et n'étant guidé que par la qualité de la question posée.

article intitulé « *is GABA an inhibitory transmitter ?* », KK montre avec Susan Schwartz que le GABA « imite l'action du transmetteur endogène du cortex, car, comme ce dernier, il hyperpolarise le potentiel de membrane et augmente la conductance membranaire. Les effets du GABA sont inversés quand les effets du médiateur endogène le sont » [5]. Le GABA a peu d'effets quand il est appliqué à l'intérieur du neurone – son action doit être externe – et a peu d'effets sur des cellules gliales. Ensuite, dans un autre article, KK montre que le GABA inhibe les neurones corticaux de lapin, de singe et de chat, alors que le glutamate les excite [6]. Enfin, dans le 3^e triptyque de ces articles clés, KK et John Kelly montrent en 1968 que l'inhibition corticale et celle de la moelle épinière s'exercent respectivement par l'intermédiaire du GABA et de la glycine. Ils apportent une touche finale à un débat entre les équipes de Camberra et de Babraham sur la nature du neurotransmetteur impliqué dans la médiation de l'inhibition dans ces structures [7]. Il a fallu par conséquent moins de dix ans pour que le facteur I de Florey de 1960 devienne le GABA,

facteur inhibiteur des neurones corticaux, et la glycine facteur inhibiteur de ceux de la moelle épinière.

Prenant la direction du laboratoire de recherches sur l'anesthésie de l'université Mc Gill à Montréal (Canada), KK allait en faire un centre de recherche mondialement connu. Ses travaux porteront sur les actions de l'acétylcholine ou de catécholamines, sur les effets d'altération du métabolisme sur l'activité cellulaire, sur les mécanismes d'action de molécules anesthésiantes ou sur l'étude de maladies, notamment les épilepsies. Une telle frénésie de découvertes et la réputation de KK comme expérimentateur hors pair allaient exercer une attraction forte sur nombre de jeunes chercheurs notamment français. C'est le sujet de l'épilepsie sur lequel je commençais à travailler à l'époque qui m'a amené à faire un stage post doctoral à l'université Mc Gill. Avec KK, nous avons montré la fragilité de l'inhibition exercée par le GABA et le rôle de cette fragilité dans l'émergence de crises épileptiques [8]. L'activation électrique répétée de neurones corticaux enregistrée en intracellulaire *in vivo* produit un effondrement des potentiels post-synaptiques inhibiteurs GABAergiques. C'est après cet effondrement que sont générées des activités épileptiformes. La proximité et la bonne entente entre nous se sont poursuivies à Paris. Avec Enrico Cherubini et KK, nous avons alors placé des tranches d'hippocampe adulte et immature ensemble et montré qu'un épisode anoxique bloque la transmission synaptique adulte, mais pas la transmission jeune, illustrant la résistance des réseaux immatures au choc anoxique, dû à la chute brutale de la concentration en oxygène [9]. Ce travail est suivi d'une étude détaillée des effets de l'anoxie sur les courants voltage-dépendants pendant le développement ou encore les actions de l'acétylcholine sur les dendrites de neurones de l'hippocampe.

On ne tourne pas facilement la page de travailler avec KK ! L'essentiel des travaux que j'ai poursuivis depuis, que ce soit sur les mécanismes de la fragilité de l'inhibition GABA dans des modèles d'épilepsie, mais aussi dans des modèles d'autisme [10], avec des conséquences thérapeutiques [11] en témoignent. Ou encore, le shift excitation /inhibition du GABA pendant la maturation cérébrale [12]. L'étude des différentes facettes de l'inversion de la polarité du GABA dans les domaines de la recherche fondamentale et appliquée est loin d'être achevée ! Bravo l'artiste, tu nous manques.

Deciphering cortical GABAergic inhibition

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



RÉFÉRENCES

1. Florey E. An inhibitory and an excitatory factor of mammalian central nervous system, and their action on a single sensory neuron. *Arch Int Physiol* 1954 ; 62 : 33-53.
2. Bazemore A, Elliot KA, Florey E. Factor I and gamma-aminobutyric acid. *Nature* 1956 ; 178 : 1052-3.
3. Dude IJ, Kuffler S. A second mechanism of inhibition at the crayfish neuromuscular junction. *Nature* 1960 ; 4733 : 247-9
4. Usherwood PN, Grundfest H. Inhibitory postsynaptic potentials in grasshopper muscle. *Science* 1964 ; 143 : 817-8.
5. Krnjević K, Schwartz S. Is GABA an inhibitory transmitter? *Nature* 1966 ; 211 : 1372-4.
6. Krnjević K, Randic, M, Straughant DW. An inhibitory process in the cerebral cortex. *J Physiol* 1966 ; 184 : 16-48.
7. Krnjević K. Effects of GABA and glycine on cortical neurons. *Nature* 1968 ; 219 : 1380-2.
8. Ben-Ari Y, Krnjević K, Reiffenstein RJ, Reinhardt W. Inhibitory conductance changes and action of γ -aminobutyrate in rat hippocampus. *Neuroscience* 1981 ; 6 : 2445-7.
9. Cherubini E, Ben-Ari Y, Krnjević K. Anoxia produces smaller changes in synaptic transmission, membrane potential and input resistance in immature rat hippocampus. *J Neurophysiol* 1989 ; 62 : 882-95.
10. Ben-Ari Y. NKCC1 chloride importer antagonists attenuate many neurological and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2017 ; 40 : 536-54.
11. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2017 ; 7 : 1-9.
12. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neuroscience* 2014 ; 279 : 187-219.

TIRÉS À PART

Y. Ben-Ari

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche :

"**autonomie -établissement**"



Fils RSS
Les Fils RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi ...



Alertes Myobase
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fois...



Veille Neuromusculaire
Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, La "V..."

- Cliquez sur **l'onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)

- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**

• Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**

- Abonnez-vous aux **flux RSS**