

Paris, le 14 décembre 2000

L'épilepsie livre ses secrets : les crises proviennent d'un déséquilibre entre excitation et inhibition dans un segment-clé du neurone, le dendrite

Un grand pas vient d'être franchi dans la compréhension d'une forme fréquente et grave d'épilepsie, l'épilepsie temporale. En étudiant un modèle de cette maladie chez le rat, l'équipe de Yezekiel Ben-Ari (Unité Inserm 29) montre que les crises sont dues à un déficit d'inhibition de certains neurones du cerveau, les neurones pyramidaux de l'hippocampe, la région du cerveau atteinte dans cette épilepsie. Fait important : ce déficit d'inhibition touche sélectivement les dendrites de ces neurones, c'est-à-dire les courts prolongements cellulaires qui reçoivent les influx nerveux afférents. Les synapses inhibitrices de ces dendrites pourraient représenter, à l'avenir, une cible prioritaire des médicaments anti-épileptiques.

L'épilepsie temporale représente 25 à 30 % des cas d'épilepsie ; c'est la forme de la maladie la plus fréquente chez l'adulte - l'épilepsie, dans ses différentes formes, touche 1 % de la population générale. Dans l'épilepsie temporale, les neurones atteints se trouvent dans le lobe temporal du cerveau, plus précisément dans une petite région qui joue un rôle clé dans la mémoire : l'hippocampe. Les médicaments sont inefficaces contre cette forme d'épilepsie, qui ne peut être traitée que par chirurgie.

Le groupe de Yezekiel Ben-Ari étudie la genèse de l'épilepsie temporale depuis une vingtaine d'années. Cette équipe est à l'origine de plusieurs découvertes majeures. En particulier, elle a montré que les crises provoquent des lésions des neurones les plus fragiles du cerveau ; ces lésions entraînant à leur tour une réorganisation des réseaux de neurones. Certaines fibres nerveuses bourgeonnent pour former de nouvelles synapses excitatrices* aberrantes, qui augmentent ainsi l'excitabilité du réseau, et favorisent la survenue de nouvelles crises. Telle est l'explication de l'expression commune des cliniciens : "*la crise entraîne la crise*".

Les travaux menés chez le rat par l'équipe de Y. Ben-Ari, montrent que les crises d'épilepsie temporale, non seulement provoquent la formation de nouvelles synapses excitatrices, mais aussi détruisent une sous-population importante de neurones inhibiteurs : les neurones dits "GABAergiques" (car ils font intervenir un

* Ces synapses excitatrices sont dites "glutamatergiques", car elles font intervenir un neurotransmetteur-excitateur au rôle fondamental : le glutamate.

neurotransmetteur au rôle inhibiteur majeur : le GABA), qui innervent sélectivement les dendrites des neurones pyramidaux de l'hippocampe. Ces neurones sont dotés d'une mission essentielle : prévenir l'invasion d'activités électriques trop intenses dans les neurones pyramidaux, en inhibant les dendrites de ces cellules.

Conséquence de cette perte neuronale sélective : l'inhibition des neurones pyramidaux de l'hippocampe est levée au niveau des dendrites ; l'invasion d'influx nerveux dans ces neurones n'est plus empêchée, ce qui abaisse le seuil de déclenchement des crises. Des activités neuronales qui auraient été "freinées" dans un tissu sain, génèrent donc des crises dans un tissu lésé par une précédente crise.

Néanmoins, un second frein subsiste, puisque tous les neurones GABAergiques ne sont pas détruits : ceux qui inhibent le corps cellulaire des neurones pyramidaux résistent aux crises, même durables . Non seulement ils survivent, mais ils voient leur activité augmenter. Comme l'inhibition du corps cellulaire empêche la propagation d'activités électriques à d'autres neurones, ce second frein permet d'enrayer le développement de la crise.

Les chercheurs sont parvenus à ces résultats en observant, sur des coupes de cerveau de rats, la perte sélective, après une crise, des neurones GABAergiques qui inhibent les dendrites des neurones pyramidaux. Puis ils ont corroboré ces données morphologiques par des mesures électrophysiologiques. En enregistrant l'activité des neurones pyramidaux, ils ont noté une baisse de l'activité GABAergique dans les dendrites, mais non dans le corps cellulaire de ces neurones.

Ces travaux sont essentiels dans la perspective du développement de médicaments actifs contre l'épilepsie temporelle. Il faudra désormais chercher du côté de molécules qui activent sélectivement les synapses inhibitrices des dendrites des neurones pyramidaux - celles qui proviennent des neurones GABAergiques non détruits par la crise. La cible pointée, reste à trouver ces molécules...

> Pour en savoir plus

• Source

Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental temporal lobe epilepsy .

R. Cossart (1), C. Dinocourt (1), J.C. Hirsch (1), A. Merchán-Pérez (2), J. De Felipe (2), Y. Ben-Ari (1), M. Esclapez (1) and C. Bernard (3).

(1) INMED, Inserm U29, Marseille.

(2) Instituto Cajal, Madrid, Espagne.

(3) Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.

Nature neuroscience, janvier 2001, 4 (1)

• Contact chercheur

Yezekeil Ben-Ari

Inserm U 29 « Epilepsie et ischémie cérébrale », route de Luminy BP 13, 13273 Marseille cedex 09

Tél : 04.91.82.81.00

Fax : 04.91.82.81.01

Mél : ben-ari@inmed.univ-mrs.fr