



Paris, le 22 juillet 2004

## Information presse

### Epilepsie : une piste thérapeutique ciblée

**Christophe Bernard de l'unité Inserm 29 « Epilepsie et ischémie cérébrale » (dirigée par Yezekiel Ben Ari), ouvre une piste thérapeutique dans l'épilepsie du lobe temporal. Il a décrypté un dysfonctionnement au niveau des membranes entourant les neurones de l'hippocampe qui rend ces neurones plus excitables. Il met ainsi en évidence une cible spécifique pour le développement d'un médicament contre cette maladie. Le détail de ces résultats est publié dans un article de la revue *Science* du 23 juillet 2004.**

L'épilepsie est une maladie neurologique très fréquente qui affecte 1 à 2% de la population mondiale. Il existe de nombreux types d'épilepsies qui peuvent impliquer des régions du cerveau très différentes. L'épilepsie du lobe temporal est la forme la plus fréquente chez l'adulte. Dans cette manifestation, 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.

Les causes de l'épilepsie ne sont actuellement pas connues. Il a été démontré dans les cas d'épilepsie que d'une part le phénomène d'excitation des neurones est augmenté, et d'autre part les signaux d'inhibition sont diminués (voir note de presse du 10 juin 1999).

Christophe Bernard a testé une hypothèse complémentaire selon laquelle le mode de fonctionnement des neurones de l'hippocampe serait modifié dans les cas d'épilepsie, ce qui entraînerait une amplification de certains signaux.

Les neurones sont entourés d'une membrane isolante contenant des canaux protéiques spécifiques ne laissant passer que certains ions, générateurs d'un courant positif ou négatif. Afin de ne pas saturer les dendrites avec un signal électrique trop important, l'amplitude du courant diminue au fur et à mesure qu'il s'éloigne du corps cellulaire et qu'il se propage dans les dendrites. Cette atténuation est due à une augmentation progressive de la densité des canaux potassium dans les dendrites.

Pour étudier les éventuelles modifications de fonctionnement des neurones dans l'épilepsie, Christophe Bernard a passé deux années aux Etats-Unis dans l'un des deux seuls

Les neurones constituent des réseaux et communiquent entre eux par des signaux électriques (appelés potentiel d'action), relayés par des signaux chimiques, les neurotransmetteurs. Les neurones sont constitués d'un corps cellulaire (où se trouve le noyau) duquel part deux types de prolongement : des dendrites et des axones [avez-vous un schéma ?]. Les dendrites reçoivent des informations en provenance d'autres neurones (voie d'entrée) et les axones transmettent l'information que le neurone génère vers les neurones auxquels il est connecté (voie de sortie). Le transfert d'information se produit au niveau de la synapse, la zone de contact entre un axone et une dendrite. Ce signal va se propager dans tous les axones du neurone (qui jouent le rôle de câbles électriques). Les courants électriques pouvant être positifs (de nature excitatrice) ou négatifs (de nature inhibitrice). Quand la somme des courants électriques reçue par un neurone atteint un seuil, le neurone envoie lui-même un signal, il « décharge ». La crise d'épilepsie se traduit par des décharges massives et synchrones de milliers de neurones.

laboratoires au monde capable de réaliser des mesures de propagation du courant au niveau des dendrites.

A partir d'un modèle de rats présentant des crises d'épilepsie de manière chronique, le chercheur de l'Inserm a étudié les canaux des dendrites. Dans le tissu épileptique, il montre une perte chronique du contrôle du potentiel d'action par les canaux potassium. Cela s'explique par une diminution du nombre de canaux potassium dans les dendrites. Il observe également que les neurones produisent une série de molécules qui vont se fixer sur les canaux restant, les rendant moins performants et rendant le tissu épileptique plus excitable. Le phénomène observé ici démontre pour la première fois que le dysfonctionnement des canaux peut être acquis au cours de la maladie. Jusqu'à aujourd'hui, ces canalopathies étaient connues comme des maladies génétiques rares liées à des mutations des canaux et donc ces dysfonctionnements étaient uniquement considérés comme innés.

De plus, lorsque les neurones sont traités avec du **XXX**, une drogue à large spectre qui empêche ces molécules de se fixer sur les canaux potassium, leur fonctionnement se rétablit : la propagation du signal et l'excitabilité des neurones redeviennent presque normales.

Ces résultats ouvrent donc une voie thérapeutique dans l'épilepsie temporale. En effet, il est possible de construire un médicament, développé à partir de la **XXX**, qui aurait la même cible mais pourrait agir de manière spécifique sur les canaux des neurones du lobe temporal.

Ces travaux ouvriront probablement de nouvelles voies de recherche. En effet, une meilleure connaissance de l'origine des dysfonctionnements de la transmission des signaux pourrait aider à la compréhension de phénomènes observés dans d'autres maladies du système nerveux.

## Pour en savoir plus

### Acquired Dendritic Channelopathy in Temporal Lobe Epilepsy

Christophe Bernard<sup>1,3</sup>, Anne Anderson<sup>1,2</sup>, Albert becker<sup>4</sup>, Nicholas P. Poolos<sup>1,6</sup>, Heinz Beck<sup>5</sup>, Daniel Johnston<sup>1</sup>

1 division of Neuroscience

2 department of Pediatrics and department of neurology, Baylor College of Medecine Houston, USA

3 unité Inserm 29, institut de neurobiologie de la méditerranée, Marseille

4 department of neuropathology

5 department of Epileptology, laboratory of Experimental epileptology, University of Bonn, Germany

6 department of Neurology and Regional Epilepsy Center, University of Washington, Seattle, USA

**Science** vol 305, n°5683 - 23 juillet 2004

## Contact Chercheur

### Christophe Bernard

Unité Inserm 29 « Epilepsie et ischémie cérébrale »

Tél : 04 91 82 81 11

Mél : cbernard@inmed.univ-mrs.fr