

Paris le 27 juin 2011

## Communiqué vidéo

### L'identification d'un « interrupteur » responsable de la transformation d'un cerveau sain en cerveau épileptique

Présentée par :



Une découverte publiée le 27 juin  
dans *Annals of Neurology*

[→ Télécharger la vidéo](#)

L'épilepsie du lobe temporelle est la forme d'épilepsie la plus fréquente chez l'adulte. Elle apparaît le plus souvent après une agression du cerveau comme un traumatisme crânien ou une infection de type méningite. Christophe Bernard, directeur de recherche Inserm et son équipe marseillaise (Unité Inserm 751 « Epilepsie et cognition ») en collaboration avec une équipe américaine viennent de découvrir un gène clé dans le mécanisme de la transformation d'un cerveau sain en cerveau épileptique. Ce gène activé suite à l'agression initiale du cerveau contrôle l'expression de 1800 autres gènes dont les dérèglements participeraient à la construction d'un cerveau épileptique. En empêchant l'activité de ce « gène interrupteur » chez des rats, les bénéfices thérapeutiques sont immédiats. Ces travaux font l'objet d'une publication dans la revue *Annals of Neurology*

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente après la migraine. Elle touche 1-2% de la population mondiale. L'épilepsie du lobe temporal (ELT) est la forme d'épilepsie la plus fréquente chez l'adulte. Elle est résistante à tout traitement pharmacologique dans 30% des cas. De plus, l'ELT est souvent associée à des déficits de mémoire et d'apprentissage ainsi qu'à des états dépressifs ou anxieux. Ces désordres sont souvent vécus par les

patients comme étant plus invalidants que les crises d'épilepsie elles-mêmes.

L'épilepsie du lobe temporal a souvent comme origine une agression du cerveau (méningite, traumatisme crânien, etc.). Des dizaines d'années peuvent s'écouler entre cette agression et l'apparition des premières crises. Cet intervalle libre permet d'envisager la recherche de traitements préventifs. Mais pour cela, il est essentiel de déterminer les mécanismes qui sont responsables de la transformation d'un cerveau « sain » en cerveau « épileptique » après une agression.

La recherche fondamentale a montré qu'une agression initiale du cerveau conduit à une réorganisation considérable des réseaux de neurones qui le composent. Cette réorganisation est responsable de l'apparition des crises et des désordres associés, comme les déficits de mémoire. Un des éléments le plus frappant de cette réorganisation est une modification de l'expression de milliers de gènes qui déterminent l'organisation fonctionnelle des cellules du cerveau. Chaque gène modifié constitue donc une cible thérapeutique potentielle. C'est la direction prise par la recherche fondamentale et pharmaceutique pendant de nombreuses années. Restaurer la fonction d'un gène pourrait être suffisant pour empêcher le développement de l'épilepsie. Mais ce type de stratégie – cible unique – n'est pas très efficace.

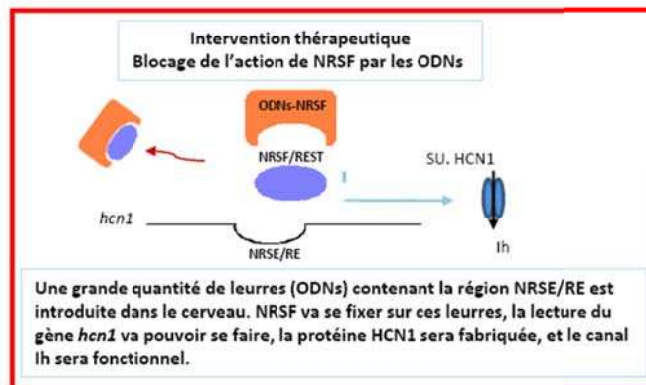
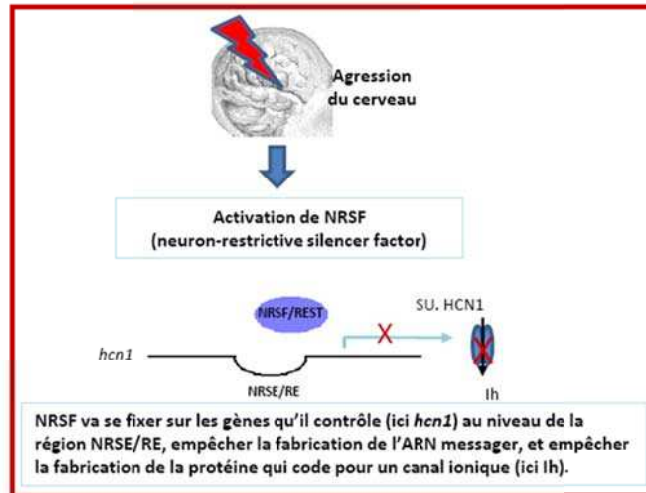
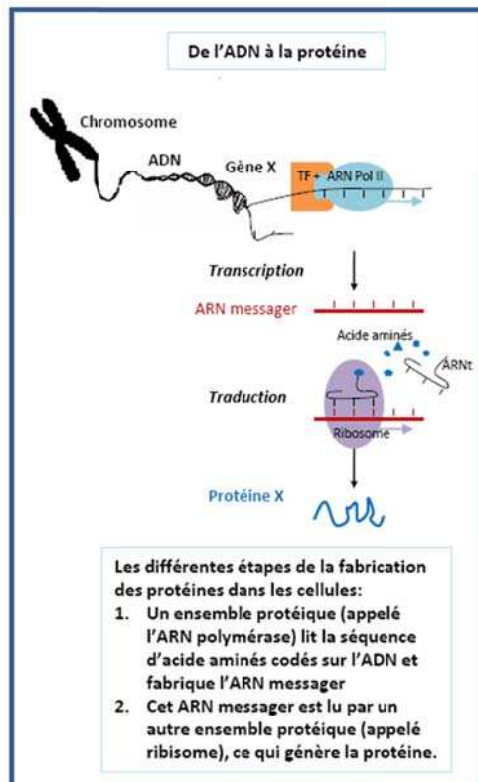
L'équipe « Epilepsie » dirigée par Christophe Bernard de l'Unité Inserm U751 à La Timone (Marseille), en collaboration avec une équipe américaine (Tallie Z. Baram, Université de Californie à Irvine) a voulu comprendre les mécanismes responsables de la réorganisation des gènes. « *L'idée est que plus on agit en amont, plus le traitement sera efficace.* » déclare le chercheur français.

Ils ont identifié un gène qui est activé par l'agression initiale, et qui, une fois activé, a la capacité de contrôler l'expression de 1800 autres gènes. Ce gène s'appelle NRSF (Neuron Restrictive Silencing Factor). La protéine NRSF ainsi générée va recruter d'autres protéines qui vont empêcher la lecture de l'ADN au niveau de certains gènes, et donc empêcher la production des protéines codées par ces gènes.

En utilisant des modèles animaux d'ELT, ils ont ensuite fabriqué et injecté des leurres chimiques (des peptides appelés oligodéoxynucléotides) qui captent et fixent la protéine NRSF produite, empêchant ainsi son action sur ses gènes cibles. Ce traitement permet de restaurer l'expression des gènes bloqués par NRSF, restaurer la production des protéines codées par ces gènes, et les fonctions assurées par ces protéines.

Ces leurres chimiques, injectés chez les animaux, ont un effet thérapeutique important : ralentissement de la progression de l'épilepsie, diminution du nombre de crises, et restauration d'une activité cérébrale (rythme thêta) qui joue un rôle central dans de nombreuses fonctions de mémorisation et d'apprentissage.

Il s'agit de la première identification d'un interrupteur majeur responsable de la transformation d'un cerveau « sain » en cerveau « épileptique » ; ce qui ouvre la voie aux traitements préventifs chez les personnes risquant de développer une épilepsie suite à une agression du cerveau.



**Pour en savoir plus :**

**Source :**

**NRSF-mediated HCN channelopathy in experimental temporal lobe epilepsy**

Shawn McClelland<sup>1,\*</sup>, Corey Flynn<sup>2,3,\*</sup>, Celine Dubé<sup>1</sup>, Cristina Richichi<sup>1</sup>, Qinqin Zha<sup>1</sup>, Antoine Ghestem<sup>2,3</sup>, Monique Esclapez<sup>2,3</sup>, Christophe Bernard<sup>2,3,#+</sup>, Tallie Z. Baram<sup>1,#</sup>

<sup>1</sup> Departments of Anatomy/Neurobiology, Pediatrics and Neurology, UC Irvine, Irvine, CA USA, 92697-4475

<sup>2</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 751, Laboratoire Epilepsie et Cognition, Marseille, France

<sup>3</sup> Université Aix-Marseille, Marseille, France

\* Equally contributing first authors

# Equally contributing last authors

+Corresponding author: Christophe Bernard, INSERM UMR 751

27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France

**Annals of Neurology , juin 2011**

**Contact chercheur :**

Christophe Bernard

Unité Inserm 751 "Epilepsie et cognition"

04 91 29 98 06 // 06 18 04 49 13

[christophe.bernard@univmed.fr](mailto:christophe.bernard@univmed.fr)