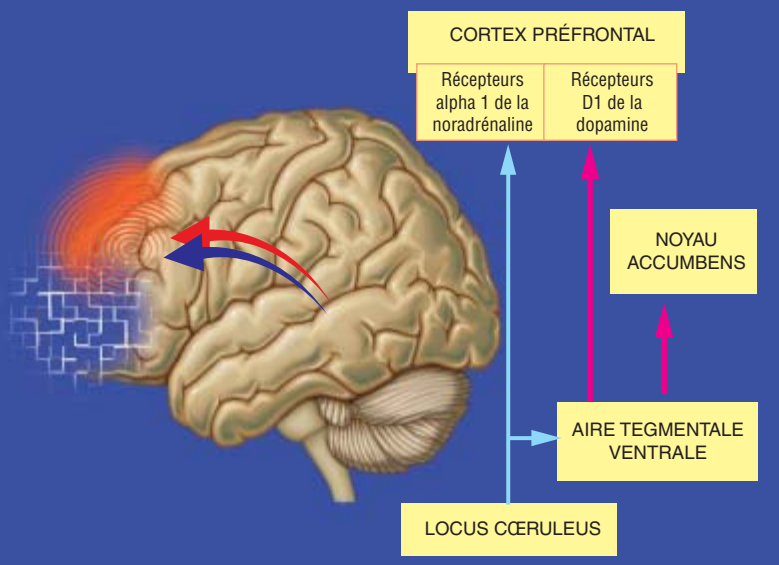




3. LA DOPAMINE ET LA NORADRÉNALINE sont deux neuromodulateurs de la conscience. La dopamine (en rouge à gauche) issue de l'aire tegmentale ventrale assure le traitement cognitif, lent des informations. Au contraire, la noradrénaline (en bleu à gauche), issue du locus cœruleus, assure le traitement analogique rapide, non accessible à la conscience. La noradrénaline agit dans le cortex préfrontal par l'intermédiaire de ses récepteurs alpha 1 noradrénergiques, tandis que la dopamine agit par l'intermédiaire de ses récepteurs D1.

par l'activité spontanée des neurones REM-on. Ainsi, durant le sommeil paradoxal, les cellules REM-on activent des neurones thalamiques qui entraînent, comme pendant l'éveil, une désynchronisation des ondes de l'électroencéphalogramme. Les cellules thalamiques sont stimulées comme pendant la veille, mais, dans ce cas, il ne s'agit pas d'une activation due aux entrées sensorielles, mais d'une activation qui ne dépend que des caractéristiques oscillatoires des cellules REM-on. Outre les similitudes électroencéphalographiques entre la veille et le sommeil paradoxal, Michel Jouvet, à Lyon, s'est appuyé sur deux arguments lorsqu'il proposa d'associer les rêves aux phases de sommeil paradoxal. Pourtant, comment peut-il y avoir conscience (même si elle n'est qu'onirique) sans activité modulatrice dans le cortex ? Selon notre hypothèse, il n'y aurait pas coïncidence entre sommeil paradoxal et rêve, l'arrêt des neurones modulateurs lors du sommeil paradoxal interdisant toute forme de pensée consciente et donc de rêve. Certes il existe une activité électrique, mais le traitement est trop rapide pour que nous puissions y avoir accès. De plus, on admet aujourd'hui que le rêve n'est pas spécifique du sommeil paradoxal : un réveil en sommeil lent – une période de sommeil où l'électroencéphalogramme n'évoque pas celui de l'éveil –, peut aussi entraîner des récits de rêve (même si ce dernier est alors moins «fantasmagorique» qu'un rêve obtenu lors des réveils en phase de sommeil paradoxal).

Aujourd'hui, on sait que l'activité des neurones modulateurs réapparaît quelques secondes avant le réveil, ce qui entraîne une forte libération de monoamines dans le cortex cérébral pendant cette période, permettant ainsi le retour à un traitement conscient. Il se trouve que chez les mammifères les phases de sommeil sont entrecoupées de périodes d'éveil très courtes, les microéveils. Très variables selon les individus, ces périodes ne durent que quelques secondes et peuvent se répéter de l'ordre d'une dizaine de fois au cours d'une nuit chez l'homme «bon dormeur».

Ainsi, au cours du sommeil, le système nerveux central fonctionne en mode analogique rapide de telle façon que nous n'avons pas conscience des traitements que réalise notre

cerveau. Au cours des périodes de microéveils, mais aussi à l'occasion d'un éveil qui peut durer plus longtemps, la réactivation brutale des neurones modulateurs entraîne un ralentissement du message qui était en cours de traitement, ce qui donne naissance à des images et à des sensations conscientes. Le rêve serait alors le résultat d'une mise en forme consciente des mémoires qui viennent d'être activées juste avant le réveil. Cette opération a nécessairement lieu pendant un temps très court, de l'ordre de quelques centaines de millisecondes, et l'on comprend que la censure qui peut exister à l'état d'éveil n'apparaisse plus dans le rêve qui présente alors ce caractère «bizarre» que nous lui connaissons. En effet, lorsque nous sommes en situation d'éveil stable, le système nerveux central oscille entre les modes analogique et cognitif, rapide et lent, et à l'exception des lapsus ou des actes manqués qui lui échappent, le mode cognitif a tout le temps de donner une cohérence à nos actes et à nos pensées. Si le rêve nous paraît plus long qu'il ne l'est réellement, c'est, notamment, parce qu'en mode de traitement analogique, nous n'avons pas accès au temps, et que la traduction directe de l'analogique en cognitif ne peut pas faire intervenir ce paramètre. Pour en être convaincu, imaginez que vous vous réveilliez dans une pièce noire sans repère particulier : vous ne saurez pas si vous avez dormi quelques minutes ou trois heures, ce qui démontre bien que le traitement analogique ne donne pas cette information.

Ainsi, tout réveil, spontané ou induit, court ou durable, est susceptible de donner naissance à un récit de rêve. C'est sans doute ce qui explique que les neurophysiologistes qui ont réveillé des personnes engagées dans des périodes de sommeil lent ou de sommeil paradoxal aient eu l'impression d'interrompre un rêve. En fait, ils lui donnaient naissance en activant brutalement les neurones modulateurs et en imposant, ce faisant, une expression consciente des mémoires qui étaient en cours de traitement pendant le sommeil.

Il apparaît aujourd'hui que des systèmes modulateurs impliquant la dopamine, la noradrénaline ou encore la sérotonine agissent sur les états de conscience. Les neurones dopaminergiques créent une hiérarchie fonctionnelle entre les structures corticales et sous-corticales qu'ils innervent. Selon la nature des entrées sensorielles, ils peuvent favoriser le cortex préfrontal – et, par conséquent, maintenir l'information entrante activée assez longtemps pour qu'elle ait accès à la conscience – ou favoriser les structures sous-corticales et le traitement rapide de l'information. Dès lors, on comprend que le sommeil, les produits toxicomanogènes et les médicaments antipsychotiques qui perturbent les transmissions dopaminergiques et noradrénergiques (modulatrices en général) agissent également sur les états de conscience.

Jean-Pol TASSIN est neurobiologiste au Collège de France, dans l'unité INSERM U114.

J.-P. TASSIN, *Norepinephrine–dopamine interactions in the prefrontal cortex and ventral tegmental area : relevance to mental diseases*, in *Advances in pharmacology*, pp. 712-716, 1998.

C. DROUIN et al., *Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates*, in *J. of neurosciences*, vol. 22, pp. 2873-2884, 2002.

Jean-Jacques FELDMAYER, *Cerveau et pensée, la conquête des neurosciences*, Georg éditeur, 2002.

Marc JEANNEROD, *Le cerveau intime*, Odile Jacob, 2002.



La fée électricité & les neurosciences

L'électricité est née dans le cerveau humain en 600 avant notre ère, quand Thalès de Milet constata que le bâton d'ambre qu'il portait à la ceinture attirait des objets légers lorsqu'il était frotté. Quels changements de la condition humaine allaient naître de cette «expérience d'amateur»! Toutefois, la gestation fut longue : il fallut attendre les travaux des physiciens français et anglo-saxons du XVIII^e, XIX^e et XX^e siècles pour que les lois de l'électricité soient élucidées et que l'électricité puisse être produite.

Les inventions ne sont, la plupart du temps, que des découvertes, et l'électricité ne fait pas exception : après avoir discerné les manifestations de l'électricité en laboratoire et les règles qui les gouvernaient, les physiciens ont observé l'universalité des phénomènes électriques. Les lois découvertes par Coulomb, Faraday et Maxwell opèrent dans les objets extra-galactiques situés aux confins de l'Univers et dans le détail de l'organisation cellulaire.

In situ, l'énergie électrique n'est pas beaucoup plus facile à utiliser qu'une autre : ce qui la rend incomparable c'est l'efficacité de son transport. Les ingénieurs ne l'ont pas découvert immédiatement : à la fin du XIX^e siècle, les revues scientifiques décrivaient encore des mécanismes ingénieux pour transporter l'énergie avec de l'air comprimé, des poulies et des chaînes. Parallèlement, le transport de l'information gagnait en importance mais là, dès le début et presque sans rivale, la téléphonie tira parti des courants électriques.

Dans ces deux domaines, les ingénieurs auraient pu s'inspirer de la nature : le cerveau est un exquis réseau de distribution de l'électricité et de l'information. La circulation de l'électricité détermine l'activation de milliers de neurones constituant le support de l'esprit, pensées et mémoires. Ce réseau est toutefois délicat et son dysfonctionnement entraîne des pathologies... lesquelles éclairent le fonctionnement normal. Les progrès de la médecine du cerveau résulteront d'une compréhension affinée du transport cérébral de l'électricité.

Les projets de mécénat santé soutenus par la Fondation Électricité de France concernent des utilisations innovantes de l'électricité au service des progrès de la médecine dans la recherche médicale, les soins ou l'amélioration de la vie quotidienne des malades. Parallèlement, les compétences d'Électricité de France sont mobilisées pour adjoindre à l'aide financière un appui technique et humain.

Les trois axes thématiques du mécénat santé sont :

- * Les travaux portant sur l'électricité dans le corps humain et visant à une meilleure connaissance du cerveau, de la neurobiologie au sens large et des anomalies de la transmission de l'influx nerveux.
- * Les applications de l'électricité pour explorer l'organisme, diagnostiquer et traiter les troubles, notamment les méthodes d'imagerie et de stimulation électrique de zones cérébrales, la chirurgie assistée, la télé médecine.
- * L'utilisation de l'électricité pour rompre la dépendance et l'isolement du malade : domotique pour les handicapés moteurs, mise en place de neuroprothèses implantables à stimulation électrique.

L'édition 2002 du Grand Prix Santé, sur le thème Neurosciences et Pathologies du système nerveux, a consacré le Docteur **Yézékiel Ben-Ari** pour ses travaux sur l'épilepsie et les pathologies du développement cérébral. Ce prix d'un montant de 45 000 euros sera utilisé pour l'achat de matériel de laboratoire.

Trois subventions de recherches d'un montant de 30 000 euros chacune ont été attribuées aux Docteurs **Frank Pfrieger** (CNRS/Max-Planck, Centre de neurochimie, Strasbourg), **Pascale Belenguer** (Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération, CNRS/Toulouse), **Christelle Peyron** (Laboratoire de physiopathologie des réseaux neuronaux contrôlant le cycle veille-sommeil, CNRS/Lyon). Enfin, cinq bourses post doctorales d'une valeur de 15 000 euros chacune ont été remises.





Yézékiel BEN-ARI

INSERM U29 Institut de neurobiologie
de la Méditerranée, Marseille
Grand prix 2002

Depuis une vingtaine d'années, Yézékiel Ben-Ari mène des travaux reconnus au plan international — il est membre de nombreuses sociétés savantes — sur le cerveau et notamment sur les épilepsies, les accidents vasculaires cérébraux et les pathologies du développement cérébral. Si, au cours de la décennie 1990, la tendance a été au «tout génétique», Yézékiel Ben-Ari s'est toujours gardé d'un tel réductionnisme pour considérer que l'homme, bien sûr gouverné par ses gènes, est une entité, un tout fonctionnel. En un mot, il s'intéresse à la réalité physiologique de l'organisme, qui englobe tous les maillons de la chaîne qui relie les gènes à l'organisme entier.

Le grand mal

Le premier volet de ses recherches concerne l'épilepsie. Les travaux menés ont permis de préciser les mécanismes de l'épilepsie de type temporal qui représente près de 30 pour cent des épilepsies, résiste aux traitements et nécessite une intervention chirurgicale. Y. Ben-Ari et ses collègues ont répondu à diverses questions ouvertes depuis longtemps : les crises d'épilepsie sont-elles la cause ou la conséquence des lésions de l'hippocampe ? L'hyperactivité des neurones est-elle la cause de leur destruction ? Où les crises prennent-elles naissance ? Pour étudier ces mécanismes, Y. Ben-Ari et ses collègues ont, à l'aide d'un nouveau modèle animal qui reproduit les séquelles pathologiques des épilepsies temporales, élucidé les relations qui existent entre les crises et les lésions neuronales. En effet, «les crises entraînent les crises», car l'activité neuronale exacerbée engendre des pertes neuronales dans les zones fragiles, ce qui est suivi du bourgeonnement de certaines fibres nerveuses et de la formation de nouvelles connexions entre les neurones. Ces nouvelles connexions sont aberrantes et de type excitateur, ce qui rend le réseau plus excitable, et facilite la survenue de nouvelles crises. Ce mécanisme, qualifié de plasticité réactive et décrit pour la première fois par Y. Ben-Ari, semble participer à de nombreuses maladies neurologiques, amplifiant spontanément les anomalies de fonctionnement. L'excitabilité neuronale est déterminée en partie par un équilibre entre excitation et inhibition, et l'on comprend intuitivement que les augmentations de l'inhibition et de l'excitation réduisent et augmentent respectivement les crises. Le GABA est l'un des principaux médiateurs de l'inhibition, tandis que le glutamate est l'un des prin-

cipaux médiateurs de l'excitation. Les agents qui bloquent l'action du GABA déclenchent des crises, tandis que ceux qui renforcent son action ont un effet sédatif, anxiolytique et anticonvulsivant. Afin de préciser la genèse de l'activité épileptique, l'équipe du lauréat a enregistré l'activité des neurones épileptiques et montré que, lors des crises, il y a effectivement une augmentation des courants glutamatergiques, qui témoignent de la formation de nouvelles connexions excitatrices dans le tissu. Il y a aussi une perte partielle des courants GABAergiques, signe de la dégénérescence d'une population de neurones GABAergiques (inhibiteurs). Ainsi, d'une part, l'excitation augmente et, d'autre part, l'inhibition est partiellement levée, ce qui facilite la genèse de nouvelles crises.

Le lauréat a été récompensé pour ses travaux sur l'épilepsie, notamment en recevant le grand prix de la Société américaine d'épileptologie, mais ses travaux concernent aussi les accidents vasculaires cérébraux qui touchent quelque 100 000 Français chaque année et représentent la troisième cause de mortalité et la première cause d'infirmité grave. Les lésions résultant d'un manque d'oxygénation dû à l'obstruction d'une artère cérébrale, par exemple, sont généralement irréversibles en raison des lésions neuronales associées. L'équipe du lauréat a notamment montré que la perte de neurones est due en partie à un mécanisme nommé apoptose, ou mort programmée des cellules (une sorte de mort active par suicide), ce qui ouvre de nouvelles possibilités de traitement, en cours d'évaluation. De plus, Y. Ben-Ari et ses collègues ont montré que les épisodes anoxiques (où les tissus ne reçoivent pas assez d'oxygène) entraînent une augmentation de l'excitabilité des neurones et la survenue de crises chez l'animal (ces résultats sont cohérents avec les données cliniques qui indiquent une épileptogénèse accrue après des accidents vasculaires cérébraux ou des traumatismes crâniens).

Quand le cerveau s'«allume»

Abordons le troisième volet des recherches qui ont valu sa récompense à Y. Ben-Ari : le développement cérébral, où l'équilibre entre inhibition et excitation au sein du système nerveux central se révèle à nouveau déterminant. Étant donné le rôle évident de l'activité nerveuse dans la maturation neuronale, les chercheurs du laboratoire se sont attachés à faire une première étude exhaustive des