

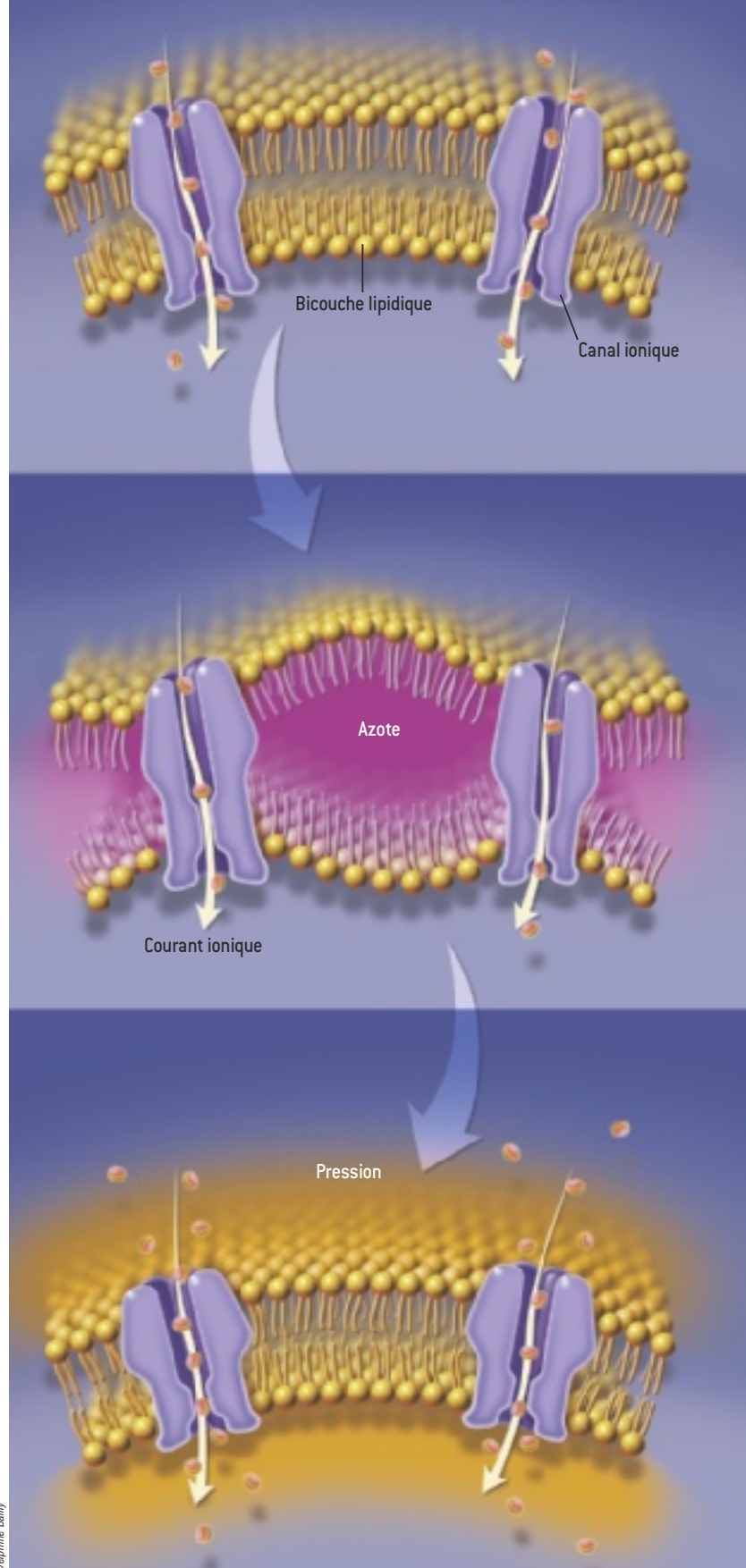
effets sont mis en évidence par l'utilisation de gaz peu narcotiques tel l'hélium, comprimeraient la bicouche lipidique, ce qui augmenterait la transmission des informations et l'activité des neurones (rappelons que sous l'effet des hautes pressions, la pression partielle de gaz dissous dans le sang et dans les tissus est élevée). Ainsi, deux effets opposés se manifestent : le volume membranaire augmente à cause de la dissolution du gaz narcotique (l'effet narcotique se manifeste) et diminue sous l'effet des hautes pressions (l'effet mécanique de la pression l'emporte) : quand la variation résultante est positive, l'effet narcotique prédomine, quand elle est négative, l'effet exciteur l'emporte.

Par conséquent, pour les plongeurs amateurs qui ne dépassent guère 60 mètres, on peut remplacer l'azote par un gaz moins narcotique, supprimant le syndrome de narcose des profondeurs. En revanche, pour les plongeurs professionnels (100 à 200 mètres de profondeur), on cherche à éviter l'effet exciteur des fortes pressions dû à une compression des membranes. Pour ce faire, on ajoute un peu de gaz narcotique dans les mélanges hélium-oxygène des plongeurs, tel l'azote qui se dissout dans les membranes, maintenant le volume membranaire normal. Cette théorie lipidique est la raison de l'utilisation des gaz trimix : de l'azote ou de l'hydrogène – des gaz narcotiques qui se dissolvent bien dans les membranes – est ajouté au mélange hélium-oxygène pour réduire les symptômes du syndrome nerveux des hautes pressions. Avec la Marine nationale et la COMEX, nous avons montré, en laboratoire, qu'avec des mélanges hélium-azote-oxygène constitués de cinq pour cent d'azote ou hélium-hydrogène-oxygène avec moins de 25 bars d'hydrogène, certains symptômes du syndrome nerveux des hautes pressions, tel le tremblement hyperbare, diminuent, voire disparaissent. Cependant, sous forte pression en caisson hyperbare et en utilisant ces mélanges trimix, des symptômes, telle la somnolence, persistent, et d'autres sont augmentés : la théorie lipidique ne suffit donc pas à expliquer les troubles causés par les gaz sous pression. Un autre mécanisme interviendrait.

La théorie protéique

Depuis quelques années, la théorie dite protéique, émise dans les années 1960 par l'Américain R. Featherstone, revient sur le devant de la scène. En 1994, Nicholas Franks et William Lieb, de l'*Imperial College* à Londres, suggèrent qu'un gaz au pouvoir narcotique élevé (le xénon) se lie à des protéines membranaires des cellules. Les gaz inertes agissent-ils sur ces protéines à pression élevée ?

En 1998, nous avons émis l'hypothèse que l'azote et l'argon se lient à un site protéique situé sur des récepteurs membranaires, lesquels interviennent dans la transmission chimique de l'information entre les neurones. Chez le rat, quel que soit le gaz utilisé, la pression d'apparition de la narcose augmente avec la vitesse de compression : cette pression ne varie pas pour les vitesses faibles, et à partir d'une certaine vitesse, elle augmente brusquement pour atteindre un palier, même si la vitesse de compression continue de s'élever (la courbe du seuil d'apparition de la narcose en fonction de la vitesse de compression est une sigmoïde). Or, selon la théorie lipidique, l'expansion des membranes est quasi



2. Selon la théorie lipidique, l'azote se dissout dans la partie lipidique de la membrane des neurones provoquant leur expansion et leur déformation. Les mouvements des ions de part et d'autre de la membrane des neurones seraient diminués, ce qui causerait un ralentissement de la propagation de l'influx nerveux. À l'inverse, une élévation de la pression hydrostatique comprimerait les bicouches lipidiques, augmenterait les échanges ioniques et faciliterait donc l'activation des neurones. Ces modifications du volume des bicouches lipidiques expliqueraient les troubles narcotiques et ceux qui dépendent de la pression.

Mécanismes d'action spécifiques de la pression et de l'azote

L'azote et la pression agiraient tous deux sur les récepteurs de divers neurotransmetteurs dans les ganglions de la base, des structures impliquées dans les fonctions cognitives et motrices.

Les principaux neurones impliqués dans ces connexions sont des neurones dits GABAergiques (*en vert*) qui libèrent du GABA, un neuromédiateur inhibiteur, des neurones dits dopaminergiques (*en orange*) qui libèrent de la dopamine, un neuromédiateur qui a des effets excitateurs ou inhibiteurs selon le récepteur sur lequel il se fixe, et des neurones glutamatergiques (*en jaune*) qui libèrent le glutamate, un neurotransmetteur excitateur. Qui plus est, certains neurones dopaminergiques portent des récepteurs du GABA et les neurones GABAergiques des récepteurs de la dopamine. Tous ces neurones sont étroitement imbriqués.

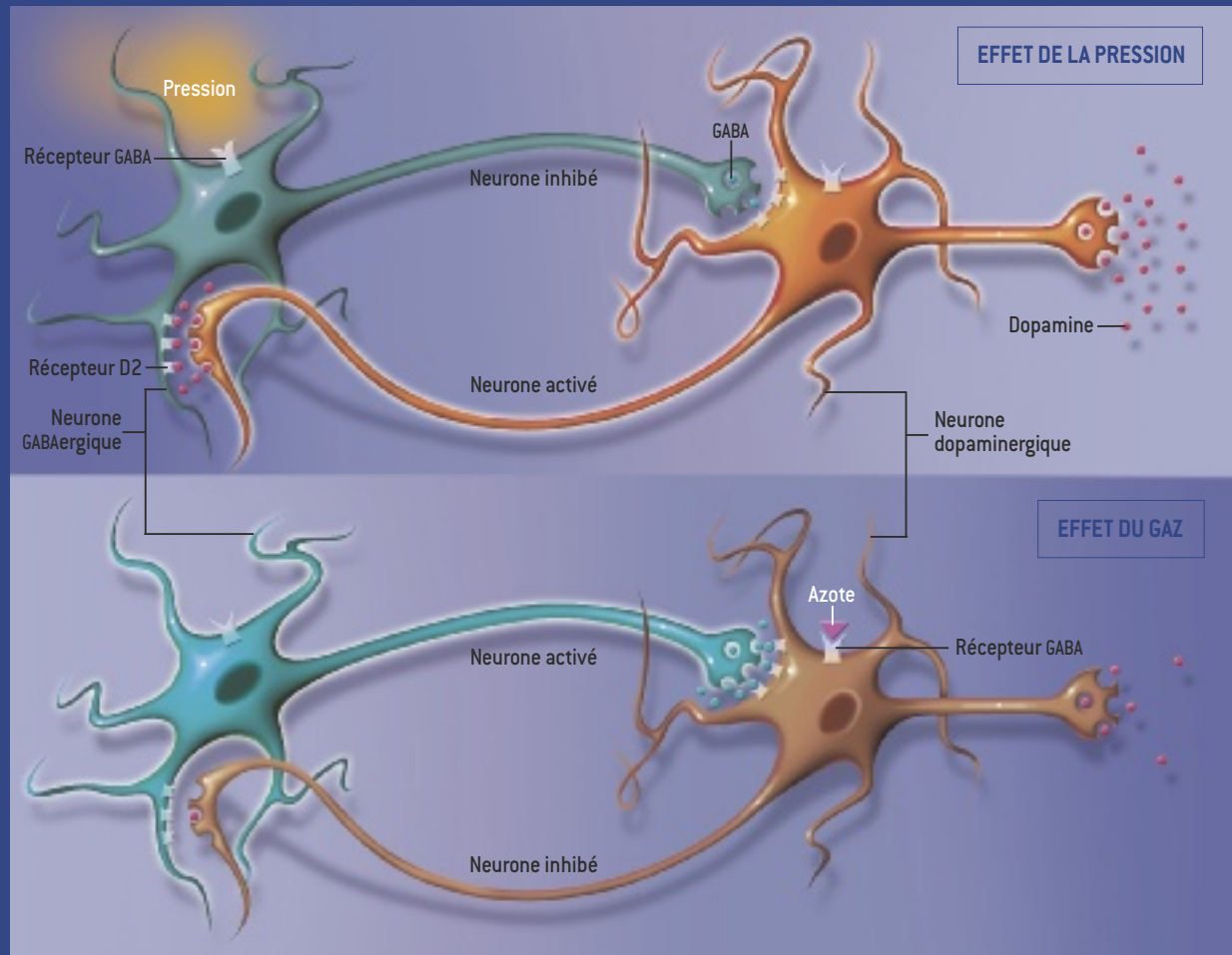
La substance noire *pars reticulata* contient des neurones GABAergiques inhibiteurs qui portent des récepteurs du GABA et des récepteurs D2 (inhibiteurs) où se fixe la dopamine. Ces neurones émettent des projections vers les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et les neurones glutamatergiques excitateurs du thalamus (de la voie nigrothalamique). Les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* ont des récepteurs GABA, se projettent dans le striatum (voie nigrostriée) et ont des prolongements dans la substance noire *pars reticulata*.

La pression active les récepteurs GABA inhibiteurs des neurones GABAergiques de la substance noire *pars reticulata* et de la substance noire *pars compacta*. Ces neurones sont alors

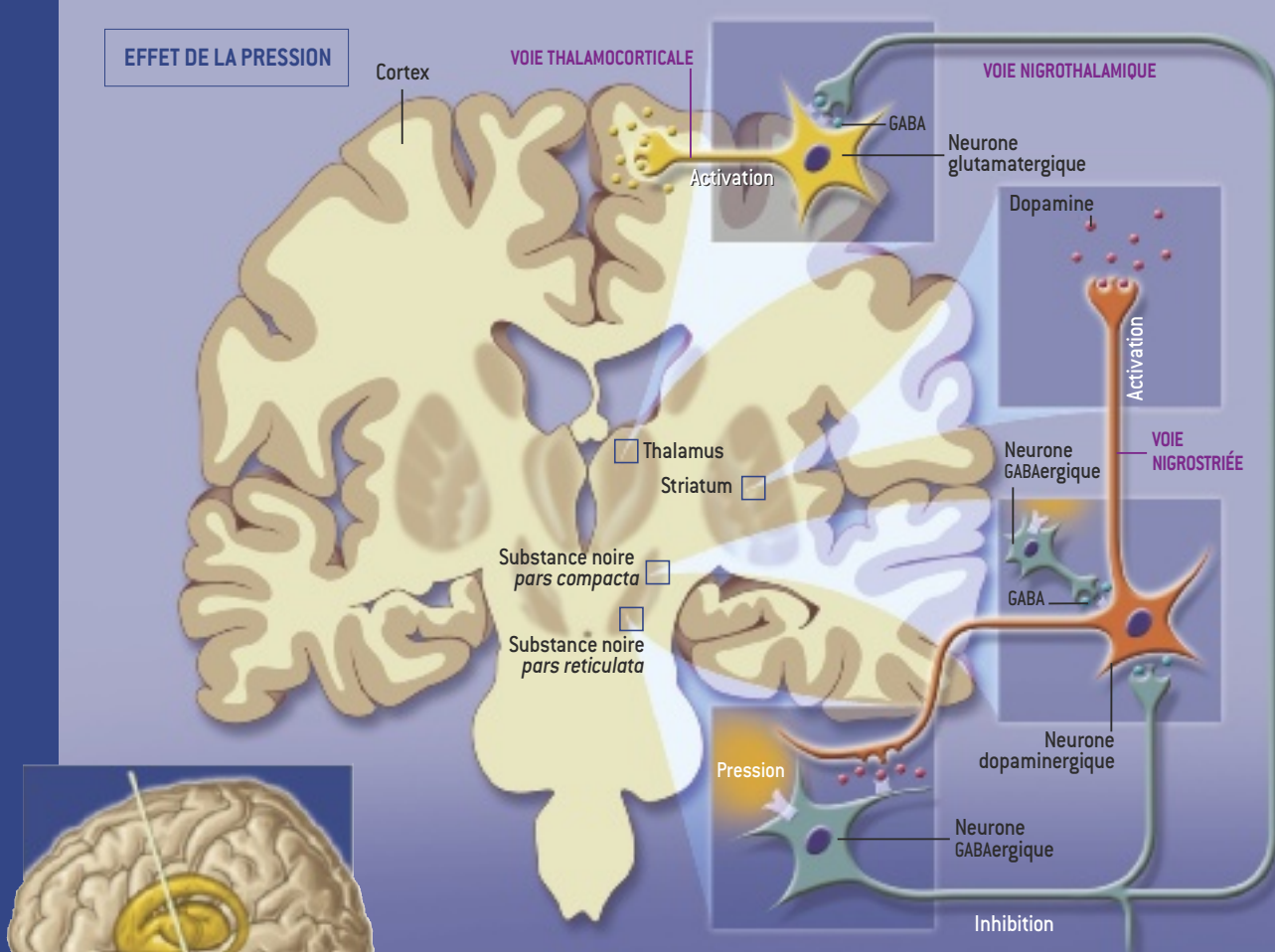
inhibés : ils libèrent moins de GABA inhibiteur dans la substance noire *pars compacta* et dans le thalamus (*voir détails ci-dessous*). Il en résulte que les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et les neurones glutamatergiques du thalamus sont moins inhibés (ou davantage activés). La dopamine est abondamment libérée dans le striatum, l'activité de la voie thalamo-corticale et, par conséquent, l'activité motrice sont augmentées. Ce serait la cause de certains troubles moteurs du syndrome nerveux des hautes pressions.

L'azote, quant à lui, agit directement sur les récepteurs GABA des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta*. Ces neurones sont inhibés (*voir détails ci-dessous*) : ils libèrent moins de dopamine dans le striatum et dans la substance noire *pars reticulata*. Or la dopamine inhibe les neurones GABA de la substance noire *pars reticulata* via une activation des récepteurs D2 inhibiteurs situés à leur surface. Comme il y a moins de dopamine, l'inhibition est levée : les neurones GABA sont activés et bloquent les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et les neurones glutamatergiques du thalamus. La libération de dopamine dans le striatum diminue encore et les neurones glutamatergiques du thalamus sont inhibés. L'activité motrice est ralentie, ce qui expliquerait certains symptômes de la narcose à l'azote.

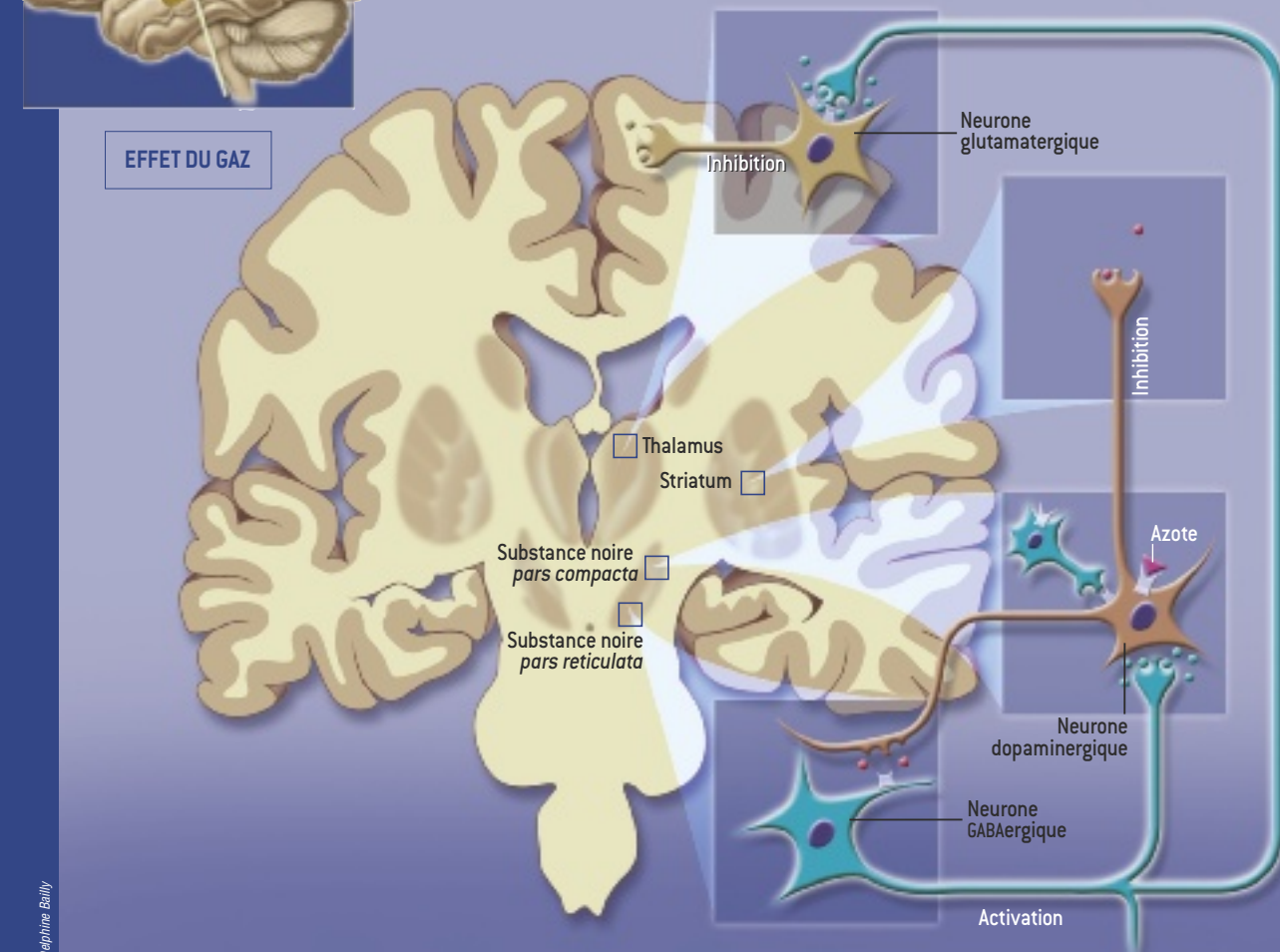
Par conséquent, la narcose et le syndrome nerveux des hautes pressions résulteraient d'un équilibre entre ces différentes modifications chimiques, celles de la pression sur la voie GABAergique nigrothalamique et celles du gaz sur la voie dopaminergique nigrostriée.



EFFET DE LA PRESSION



EFFET DU GAZ



proportionnelle à la concentration des gaz dissous et ne semble pas limitée. Nous avons donc émis l'hypothèse que le gaz agit sur des sites particuliers, présents en quantités limitées : le gaz inerte se lierait spécifiquement à des récepteurs membranaires en modifiant leur activité – on parle de modulateurs allostériques. Si les molécules de gaz se lient effectivement à de telles protéines membranaires, elles agiraient comme une drogue : des molécules pharmacologiques empêchant la fixation des gaz sur ces récepteurs devraient en masquer l'effet. Pour le savoir, nous devons préciser le mécanisme d'action de l'azote sous pression.

Depuis le début des années 2000, nous étudions les mécanismes de neurotransmission dans les ganglions de la base, des structures du cerveau impliquées dans la régulation des processus moteurs et cognitifs (voir l'encadré des pages 34 et 35). Or ces mécanismes sont perturbés par les gaz inertes sous pression. Les ganglions de la base contiennent plusieurs types de neurones : des neurones GABAergiques, libérant du GABA (l'acide gamma amino butyrique), un neuromédiateur inhibiteur, qui ralentit l'activité des neurones où il se fixe ; des neurones dopaminergiques, ayant des récepteurs du GABA et libérant de la dopamine excitatrice ou inhibitrice selon le récepteur où elle se fixe ; des neurones glutamatergiques excitateurs libérant du glutamate. En outre, les ganglions de la base sont divisés en plusieurs noyaux : la substance noire *pars reticulata* et *pars compacta*, le striatum et le thalamus. Les neurones GABAergiques de la substance noire *pars reticulata* émettent des projections vers les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et vers les neurones glutamatergiques du thalamus (c'est la voie nigrothalamique). Les neurones dopaminergiques de la *pars compacta* se terminent dans le striatum, définissant la voie dite nigrostriée. Enfin, les neurones glutamatergiques du thalamus sont reliés au cortex : c'est la voie thalamocorticale. Or la voie nigrostriée, la voie nigrothalamique et la voie thalamocorticale modulent les fonctions motrices et cognitives.

Des effets inverses

En 2001 et 2002, grâce à des méthodes de dosage des substances neurochimiques libérées dans ces régions du cerveau de rat, nous avons montré que la pression en mélange hélium-oxygène (sans gaz narcotique) active directement les récepteurs GABA des neurones GABAergiques de la substance noire *pars reticulata* et de la substance noire *pars compacta* ; l'inhibition que ces neurones exercent sur les neurones dopaminergiques de la substance noire et sur les neurones glutamatergiques du thalamus est levée, si bien que les concentrations de dopamine dans le striatum augmentent et, par conséquent, l'activité motrice. À l'inverse, l'azote active les récepteurs GABA des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée entraînant une inhibition de ces neurones et des neurones glutamatergiques. Moins de dopamine est libérée, ce qui entraîne une diminution de l'activité motrice.

Ainsi, la pression et les gaz narcotiques ont des effets opposés dans les ganglions de la base du rat. L'azote favoriserait la neurotransmission GABA de la substance noire, entraînant une hypoactivité motrice. Ce serait une des causes de la narcose à l'azote. La pression par elle-même augmenterait l'activité motrice et corticale : cela expliquerait le syndrome nerveux

des hautes pressions. Qui plus est, en 2002, nous avons montré que les effets de la pression et de l'azote dépendent de l'agencement des unités constitutives des récepteurs GABA des neurones GABAergiques et des neurones dopaminergiques. Certaines associations de sous-unités sont davantage sensibles à la pression (on les trouve surtout dans les récepteurs GABA des neurones GABAergiques), d'autres à l'azote (sur les récepteurs GABA des neurones dopaminergiques).

Plusieurs médiateurs perturbés

Les gaz inertes sous pression agissent aussi sur d'autres neurotransmissions. Sous pression d'hélium, les acides glutamique et aspartique et la sérotonine – des neurotransmetteurs excitateurs qui modifient l'activité des ganglions de la base – sont libérés. Cependant, alors que l'augmentation de la libération de dopamine est proportionnelle à la pression, la libération de ces neurotransmetteurs peut être soudaine. En outre, en 2005, nous avons montré qu'avec des gaz narcotiques, tel l'azote, l'augmentation de pression déclenche, outre la diminution de dopamine, une perturbation des libérations d'acide glutamique et de sérotonine ; les concentrations d'acide aspartique ne changent pas. Bien entendu, les effets des gaz inertes sous pression ne se limiteraient pas à ces seuls neurotransmetteurs. Plusieurs modifications neurochimiques existeraient, perturbant les fonctions motrices et cognitives de la personne narcosée.

De surcroît, quand une personne subit souvent les effets de la narcose, les réactions neurochimiques se modifieraient durablement. En 2005, nous avons observé chez l'animal, après plusieurs expositions à une narcose modérée (équivalente à celle que l'homme subit vers 30 mètres de profondeur), que la dopamine augmente dans le striatum au lieu de diminuer. Le gaz qui agit sur les récepteurs GABA modifierait leur activité ou leur répartition au fil des plongées. Nous cherchons aujourd'hui à savoir si ces processus sont irréversibles ou non.

Le mécanisme protéique d'action spécifique des gaz inertes sous pression n'exclut pas le mécanisme lipidique d'action diffuse. Ainsi, la narcose perturberait l'activité des neurones comme le fait un agent pharmacologique. Nous voulons désormais déterminer si les narcoses intenses et fréquentes sont toxiques pour les neurones. Pour limiter les accidents de plongée, il est important de préciser les mécanismes neurochimiques provoqués par ces gaz inertes sous pression. Mais, n'oubliez pas, si les poissons qui vous entourent commencent à changer de couleurs et de formes, remontez doucement vers la surface : les symptômes de la narcose disparaîtront quand l'azote aura été éliminé de votre cerveau...

Jean-Claude ROSTAIN est neurophysiologiste et neurochimiste au CNRS, dans l'unité de recherche Physiopathologie et action thérapeutique des gaz sous pression de l'Université de la Méditerranée à Marseille.

B. BROUSSOLLE et J.-L. MELIET, *Physiologie et médecine de la plongée*, Ellipse, 2006.

P. BENNETT et J.-C. ROSTAIN, *Inert gas narcosis*, in *Physiology and Medicine of Diving* et *The high pressure nervous syndrome*, in *Physiology and Medicine of Diving* cinquième édition, Saunders, London, pp. 300-357, 2003.



1906-2006

INSTITUT OCÉANOGRAPHIQUE

Fondation Albert I^{er}, Prince de Monaco

La Fondation a 100 ans

Le 14 avril 1906 à Monaco, SAS le Prince Albert I^{er} de Monaco crée la Fondation Institut océanographique.

La Fondation est un organisme de droit français comprenant l'Institut océanographique de Paris et le Musée océanographique de Monaco.

Elle a pour vocation l'étude et l'enseignement de l'océanographie et la diffusion des connaissances.



195 rue St Jacques
75 005 Paris
www.oceano.org



avenue St Martin
MC 98 000 Monaco
www.oceano.mc



La Fondation, reconnue d'utilité publique dès 1906,
peut recevoir des dons et des legs