



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 épileptogenèse 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

propriétés fonctionnelles des neurones à un stade précoce de leur maturation. Ce type d'études est d'autant plus nécessaire que bon nombre de pathologies prennent naissance à une phase précoce du développement. Des enregistrements, *in utero* ou juste après la naissance, de neurones de cerveau de rongeurs ou de primates ont permis de découvrir plusieurs propriétés fondamentales qui semblent avoir été conservées au cours de l'évolution.

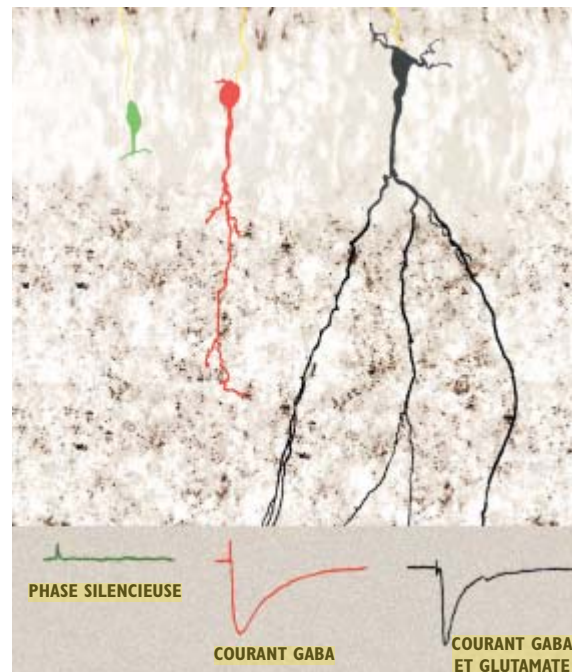
Dans le cerveau d'embryons de macaques, jusqu'au 85^e jour de la gestation (ce qui correspond à la moitié de la gestation pour cette espèce de singe), les neurones n'ont pas de synapses fonctionnelles, c'est-à-dire qu'ils ne communiquent pas. Progressivement, quelques synapses s'«allument» et l'on enregistre ce que l'on nomme des potentiels géants : c'est une activité électrique primitive, détectée dans les neurones immatures de toutes les espèces étudiées. Au cours de la seconde moitié de la gestation, les neurones établissent de plus en plus de connexions, de sorte que le nombre de synapses et l'arborisation dendritique augmentent.

Quand le réseau est mature, les potentiels géants disparaissent pour laisser place à des décharges beaucoup plus variées qui reflètent l'acquisition des fonctions supérieures. Chez les singes, le passage du silence électrique à la phase active se produit quelques semaines avant la naissance ; chez le rat, cette transition a lieu après la naissance. Ces oscillations sont précisément le vecteur principal de la modulation de la construction du cerveau par l'activité électrique. Le passage à une plus grande palette de signaux correspond à l'établissement d'un réseau neuronal capable, pour la première fois, d'analyse et d'intégration.

Le GABA, un neuromédiateur agent double

Une deuxième règle générale découverte par cette équipe est que les synapses GABAergiques deviennent matures bien avant les synapses glutamatergiques. De fait, pendant un moment, les seules synapses fonctionnelles sont de type GABA. La troisième règle générale — qui permet de mieux situer la seconde — est que, pendant le développement, le GABA exerce une double action — à la fois excitatrice et inhibitrice (pas seulement inhibitrice comme chez l'adulte). L'excitation permet la croissance des neurones, et l'inhibition parallèle empêche tout risque d'hyperactivation. Le passage à l'action inhibitrice se passe quand les connexions glutamatergiques se sont développées et qu'une inhibition plus efficace devient nécessaire.

Ainsi, le cerveau immature n'est pas un cerveau adulte en miniature. Il suit ses propres lois et présente des mécanismes spécifiques qui n'interviennent quasiment que durant cette phase : notamment la division des neurones, la différenciation et la migration, la formation des synapses et l'élimination de certaines d'entre elles, la destruction de nombreuses cellules par apoptose et, enfin, la formation des grandes structures cérébrales. Pour la mise



À mesure que les neurones croissent, des courants différents apparaissent. Ici ont été photographiés des neurones à différentes phases de leur développement : un neurone silencieux (le plus petit, à gauche), un neurone GABAergique (au milieu), qui présente un courant GABA caractéristique et un grand neurone (à droite), qui présente à la fois un courant GABA et un courant glutamate.

en place de ces réseaux complexes, on assiste à un ballet moléculaire et cellulaire, où interviennent des récepteurs, des messagers, des canaux ioniques, des facteurs de croissance, et l'activité électrique qui en résulte. Certaines de ces séquences et la présence d'activités primitives synchrones sont préservées chez différentes espèces animales. Ainsi, de cette façon, la nature a résolu un dilemme shakespearien. Elle était confrontée à deux choix possibles : laisser l'excitation dominer en premier avec le risque d'engendrer des crises d'épilepsie, ou commencer par l'inhibition sous peine de ralentir les processus de croissance et de maturation. La solution retenue est très élégante, puisque les synapses GABA formées très tôt au cours du développement excitent un peu, mais pas trop, le réseau.

Or, le GABA est la cible de nombreux médicaments et, notamment, des benzodiazépines. Absorbées par une femme enceinte, ces substances ont un effet sédatif chez la mère, mais excitateur chez le jeune embryon. Elles risquent d'augmenter l'activité cérébrale de l'embryon, de bouleverser la formation des synapses et des réseaux de neurones, et de perturber la migration des neurones dans le cerveau en développement. Bien qu'aucune étude épidémiologique n'ait évalué l'impact des antidépresseurs sur les malformations de l'embryon, Y. Ben-Ari et ses collègues mettent en garde les femmes enceintes contre l'usage des substances qui agissent sur le GABA.