

# **L'ÉLECTRICITÉ : SON IMPLICATION DANS LE FONCTIONNEMENT DU CERVEAU ET DANS LES SOINS**

**Dossier réalisé avec l'aide des :**

**Professeur Yehezkel BEN ARI**

*Directeur de l'INMED – Institut de Neurobiologie de la Méditerranée - Marseille*

**Professeur Philippe COUBES**

*Chef du Service de Neurochirurgie - CHU de Montpellier*

*Tout le fonctionnement du cerveau repose sur des courants électriques qui permettent de coder puis véhiculer l'information.*

*Le cerveau est constitué de cellules, les neurones, constitués d'un corps et de prolongements, l'axone et les dendrites qui donnent à la cellule sa forme d'étoile. Ces prolongements permettent d'établir les connexions avec d'autres cellules du cerveau.*

*Ces cellules sont traversées par un courant électrique, c'est l'influx nerveux. Il va se propager le long des prolongements cellulaires, comme le long d'un fil électrique, et être transmis à d'autres cellules, grâce à une jonction particulière la synapse. C'est une zone d'interface entre deux neurones à la surface desquels la membrane est poreuse permettant des échanges d'ions, sodium, potassium, chlore par exemple. Des courants ioniques sont ainsi constitués, se propageant à une certaine fréquence à d'autres cellules. Le niveau d'activité de cette zone joue un rôle fondamental dans l'efficacité du transfert de l'information d'une région à l'autre du cerveau.*

*Des régions entières de notre cerveau se mettent à produire ces courants électriques, génèrent des potentiels d'action, c'est-à-dire des impulsions électriques qui se propagent et permettent de lire, écrire, parler etc... des modifications électriques sont donc à la base même du fonctionnement de toutes nos activités cérébrales, couplées à des modifications chimiques, humores ou hormonales.*

*La plupart des molécules destinées au cerveau agissent sur ces canaux ioniques : par exemple les benzodiazépines (Valium) agissent en faisant pénétrer plus de chlore dans le neurone, le rendant moins actif, d'où l'action relaxante, anxiolytique du Valium.*

## L'enregistrement de l'activité électrique

ElectroEncéphaloGraphie (EEG) et MagnétoEncéphaloGraphie enregistrent directement l'activité électrique du cerveau.

### L'EEG

L'EEG mesure la résultante électrique de l'activation de milliards de neurones en particulier ceux situés à la surface du cerveau.

Découvert en 1924 par le neuropsychiatre allemand Hans Berger, l'EEG consiste à relever des différences de potentiel entre plusieurs points du cerveau. Généralement l'enregistrement se fait à l'aide d'un casque d'électrodes (19 pour l'examen standard et 4 centimètres entre chaque électrode). Un signal électrique est défini par une amplitude et une fréquence donnée : les amplitudes des signaux EEG fluctuent entre 5 et 250 microvolts et les fréquences entre 0,5 et 40 Hertz. Lors de l'EEG, ces courants sont amplifiés.

#### *Activité veille et sommeil*

Grâce à l'EEG le fonctionnement électrique du cerveau pendant les phases de veille et de sommeil a pu être étudié : chez l'homme plus l'éveil est intense, plus les amplitudes sont faibles et les fréquences rapides. Ceci est assez paradoxal car on aurait pu s'attendre à ce que l'éveil entraîne de fortes amplitudes électriques. En fait l'amplitude du signal EEG mesure la synchronisation d'un ensemble de neurones et en l'absence d'activité, aucun neurone particulier n'est activé et l'amplitude EEG est alors élevée. Inversement si un neurone entre en activité, il se désynchronise des autres et l'amplitude électrique décroît. Ainsi le stade I de sommeil (endormissement et sommeil léger) et le sommeil paradoxal présentent des amplitudes moyennes intermédiaires entre celle de l'éveil actif et de l'éveil calme.

#### *La décharge électrique de l'épilepsie*

L'épilepsie résulte de décharges électriques excessives, soudaines, généralement brèves dans un groupe de neurones. Si l'EEG est enregistré au moment d'une crise, les informations recueillies sont très précieuses pour préciser le type de crise, leur point de départ, leur diffusion...

Entre les crises, le tracé EEG peut être normal, mais on peut y voir aussi des signes évocateurs d'épilepsie (par exemple des pointes localisées ou généralisées).

L'EEG n'enregistrant que l'activité électrique de surface du cerveau, il a été nécessaire de développer d'autres moyens d'investigation comme la magnétoencéphalographie qui permet de voir ce qui se passe à l'intérieur, à partir de la surface.

### La magnétoencéphalographie (MEG)

La MEG permet d'enregistrer les champs magnétiques qu'accompagne toute activité électrique. Ces champs sont de très faible intensité, mais peuvent être détectés à l'extérieur du crâne par des capteurs ultra sensibles. Actuellement ces instruments sont au nombre de 2 en France.

### En complément, l'imagerie

Ces techniques non invasives d'enregistrement de l'activité électrique des neurones peuvent être couplées à l'imagerie fonctionnelle (IRM f, TEP).

Depuis le début des années 1990, différentes techniques d'imagerie cérébrale ont révolutionné cette quête en permettant de « voir le cerveau penser » en temps réel. Ces techniques nous montrent ce qui se passe dans le cerveau au cours d'une tâche sans avoir à ouvrir la boîte crânienne. On l'utilise surtout pour la recherche fondamentale qui vise à mieux comprendre le rôle de nos diverses structures cérébrales, mais aussi pour diagnostiquer des foyers épileptiques ou encore pour identifier les aires cérébrales avant des opérations chirurgicales et à les garder intactes.

Une technique d'imagerie anatomique est cependant très souvent utilisée de pair avec une technique fonctionnelle pour mieux cerner l'anatomie et la fonction d'une aire cérébrale chez un individu particulier.

## **Voir et enregistrer : les 2 futurs piliers des neurosciences**

Les neurones génèrent et émettent des milliers de signaux que l'on sait enregistrer en surface comme en profondeur, et tout le défi des neurosciences dans les années à venir est de comprendre cette activité.

Comprendre ce que fait chaque cellule sur les deux plans morphologique et électrique. Par exemple, les conséquences de l'activité électrique du neurone sont mises en évidence par la visualisation d'entrées et de sorties des ions calcium, sodium ou chlore par exemple. L'enjeu est aussi de comprendre, qui émet ces signaux, comment il le fait, puis voir de façon plus globale, comment s'organisent les réseaux.

L'association des enregistrements électriques et leur analyse mathématique couplée à l'imagerie vont permettre une analyse à la fois unitaire et globale du réseau.

## **Observer et comprendre**

Cette analyse permettra de comprendre le fonctionnement intime du cerveau mais aussi et surtout sa pathologie. Que ce soit dans la maladie d'Alzheimer, le Parkinson, l'Accident Vasculaire Cérébral, ou encore l'épilepsie, le but de l'imagerie couplée à des enregistrements électriques est de comprendre pourquoi un neurone commence à dysfonctionner et comment il peut générer une activité pathologique avec les cellules voisines.

\*\*\*

# L'éveil des neurones

## La formation du cerveau : Des étapes à ne pas loucher

La construction d'un cerveau est un acte complexe si l'on songe que le nombre de connexions entre les neurones du cerveau appelées synapses, est chez l'homme de l'ordre de **10 puissance 15 (1 million de milliards soit l'équivalent de 100000 téléphones portables individuels par personne vivant sur la planète)**. La construction du cerveau implique une séquence d'évènements minutieux et de rendez-vous impératifs faute de quoi les neurones sont connectés de façon aberrante avec de séquelles pathologiques majeures souvent irréversibles.

On connaît une série d'évènements qui doivent se succéder de façon impérative avant que les neurones ne commencent à discuter entre eux : migration, différenciation et croissance des neurones sont des stades préliminaires à leur fonctionnement, stades qui sont les mêmes chez la plupart des espèces animales. Ce n'est qu'après ces séquences que les neurones peuvent discuter entre eux au niveau des synapses grâce aux impulsions électriques qu'ils génèrent et qui codent l'information.

## Inné et acquis

Une partie de ce programme de fabrication du cerveau est codée de façon génétique, une autre est dépendante de l'environnement.

Inné et acquis, programmation et bricolage, déterminisme génétique et influence du milieu, autant de questions scientifiques, éthiques et cliniques qui interviennent à la charnière de ces deux phases alors que le cerveau en devenir n'est pas encore capable d'élaborer une stratégie volontaire mais n'est "déjà" plus un amas de cellules indifférenciées.

- A partir de quel stade ce passage de flambeaux s'effectue-t-il dans différentes espèces animales et chez les primates et l'homme ?
- Peut-on dire que ces séquences ont été maintenues au cours de l'évolution ?
- Quelles leçons en tirer sur le fonctionnement du cerveau adulte et sur des pathologies néonatales ?

Autant de questions auxquelles le scientifique ne peut qu'apporter des éléments de réponse modestes. Ce que l'on peut déjà dire, c'est que des pathologies majeures comme l'autisme, les épilepsies, les accidents cérébro-vasculaires trouvent leur source dans des phases précoces du développement cérébral. La connaissance de ces mécanismes est donc essentielle pour comprendre mais aussi et surtout pour traiter ces affections.

## À partir de quel moment les neurones deviennent-ils fonctionnels ?

### *Synaptogénèse*

À la naissance, le cerveau humain est doté d'une grande partie de son capital de neurones, mais quelle est leur activité ?

La synaptogénèse, c'est à dire l'établissement des connexions entre neurones en développement, est une étape clé de l'embryogenèse. Les synapses sont les points de communication entre les neurones, les lieux d'échange de l'information par l'intermédiaire de messagers chimiques, les neuromédiateurs. Notre équipe a récemment pu enregistrer des neurones de l'hippocampe sur des embryons de macaque (une zone du cerveau qui participe à l'acquisition de la mémoire) . Ces embryons de macaque avaient été sacrifiés à différents stades de l'embryogenèse.

### *Silence électrique*

Ces travaux montrent que jusqu'au 85e jour de la gestation (la moitié de la gestation pour cette espèce de singe), les neurones n'ont pas de synapses fonctionnelles et donc ne communiquent pas entre eux. C'est le silence électrique. Puis, progressivement, quelques synapses «s'allument» et on peut enregistrer une activité primitive (des potentiels géants) présente dans les neurones immatures. On retrouve d'ailleurs cette activité dans toutes les espèces étudiées. Puis quand le réseau devient mature, cette activité « primaire » est remplacée par une grande diversité de décharges électriques reflétant l'acquisition de fonctions cérébrales supérieures, telles la perception sensorielle, la mémoire ou la motricité. Chez les singes, ce passage se passe quelques semaines avant la naissance. Une semaine avant la naissance les neurones comptabilisent 7 000 synapses soit presque autant que chez l'adulte qui en totalise 10 000.

Ainsi, au cours de la deuxième moitié de la gestation, l'hippocampe passe du silence à un réseau opérationnel.

### *Pour les rats, c'est après la naissance*

Dans un travail précédent, nous avons montré une séquence identique chez les rongeurs, à ceci près que le passage de la phase silencieuse à active se passe après la naissance. Chez le rat, l'activité de réseau n'apparaît qu'après la naissance, et ces petits animaux naissent comme s'ils étaient dépourvus de système nerveux central. Pire encore, leurs potentiels géants restent présents jusqu'à la puberté.

Ainsi, les différentes espèces naissent avec un cerveau inégalement développé, tout en suivant une séquence identique. Si la durée de la gestation est commandée par les gènes et dépend de l'espèce, la formation de synapses est en partie modulée par l'environnement et l'activité électrique. Par conséquent, dans une espèce avec une longue durée de gestation (160 jours chez le macaque), une régulation importante de l'architecture par l'activité électrique va se passer in utero. D'où l'importance de cette période et des conséquences pathologiques éventuelles qui peuvent survenir suite à des activités électriques aberrantes.

### *Et chez l'homme ?*

Pas question de faire des études sur les embryons. Cependant on dispose actuellement de données qui suggèrent que chez l'homme également le cerveau a atteint un bon niveau de fonctionnalité en phase prénatale.

## **Des neuromédiateurs communs à tous : GABA et glutamate**

La constance des mécanismes de développement cérébral chez les diverses espèces étudiées est confirmée par une observation immuable : chez le rat, le singe, le ver de terre ou les insectes, les mêmes neuromédiateurs sont utilisés au moment du développement. Il s'agit du gaba, transmetteur inhibiteur par excellence, cible de nombreuses molécules anxiolytiques, somnifères et relaxantes comme les benzodiazépines. Le deuxième neuromédiateur commun à toutes les espèces est le glutamate, un transmetteur excitateur ubiquitaire dans le cerveau adulte.

### *Equilibre excitation-inhibition*

Or nous avons auparavant découvert que le GABA excite les neurones immatures chez les rongeurs à cause d'une plus forte concentration de chlore intracellulaire dans les cellules immatures. Les effets excitateurs du GABA pendant le développement semblent être une règle générale maintenue au cours de l'évolution y compris chez les macaques. Il est passionnant de constater par conséquent que cette séquence qui est observée dans toutes les structures cérébrales étudiées, a été préservée tout au long de l'évolution jusqu'aux primates. Elle fournit une solution à un problème majeur du

développement du cerveau : l'équilibre entre excitation et inhibition. En effet, on sait que le déséquilibre dans cette relation (trop forte excitation ou baisse importante de l'inhibition) entraîne crises d'épilepsies et mort neuronale. La solution choisie est basée sur le développement précoce des synapses GABA qui excitent à ce stade, ce qui va permettre la croissance neuronale, mais sans risque car l'excitation est faible. Dès que les neurones ont atteint un stade suffisant de développement, un mécanisme immuable, l'expression d'un transporteur de chlore va extruder le chlore et le GABA aura ses effets inhibiteurs.

## **A éviter chez les femmes enceintes**

### *Pas de benzodiazépines (BZD)*

Parmi les implications de ces observations citons le fait que les benzodiazépines auront des effets opposés chez la mère et son bébé à naître. Ces médicaments risquent d'augmenter l'activité cérébrale de l'embryon, de perturber la formation des réseaux de neurones et de synapses voire d'empêcher les neurones du cerveau en développement de migrer correctement. Ces résultats suggèrent que les femmes enceintes devraient éviter d'absorber certains antidépresseurs, en tout cas ceux dont les actions passent par le GABA. Il y a quelques données cliniques en accord avec cette hypothèse qui reste cependant à démontrer directement.

### *Pas de café non plus*

D'autres études ont montré également l'impact catastrophique que pourraient avoir certains produits de consommation courante sur un cerveau en formation. Ainsi en est-il du café.

Il y a quelques années, il a été montré que le café traverse la barrière hématoencéphalique de la mère comme celle de son enfant dans son utérus. Le café agit sur les récepteurs à l'adénosine et les bloque. Pas de conséquence si l'accouchement se passe dans de bonnes conditions. Si par contre l'accouchement est difficile, il se produit une anoxie au niveau du cerveau de l'enfant et la caféine bloque le récepteur qui libère des substances de protection au niveau de ses synapses. C'est ainsi que des crises d'épilepsie peuvent apparaître chez l'enfant.

Il est donc souhaitable d'éviter le café dans les 2 à 3 jours qui précèdent un accouchement.

\*\*\*

# Maladie de Parkinson et stimulation électrique profonde : La stimulation qui calme

## *Une découverte fortuite qui s'est avérée majeure*

La maladie de Parkinson se caractérise par l'arrêt de la production de dopamine, une substance sécrétée par une zone minuscule du cerveau, le locus niger. La disparition de la sécrétion de ce neurotransmetteur est liée à la mort des cellules du locus niger pour des raisons non déterminées actuellement. L'absence de dopamine est à l'origine de l'hyperactivité du noyau subthalamique qui joue un rôle essentiel dans le contrôle du mouvement avec pour conséquence rigidité, tremblements et difficulté d'exécution des mouvements.

La L-Dopa permet de compenser le déficit en dopamine. Mais ses effets diminuent avec le temps. Or un neurochirurgien, le Professeur Alim-Louis Benabid s'est rendu compte de façon fortuite en faisant de la chirurgie stéréotaxique du Parkinson qu'une stimulation électrique profonde du noyau subthalamique supprimait instantanément et de manière réversible le tremblement parkinsonien.

## *Une stimulation qui inhibe*

Tout le paradoxe de la méthode est là : la notion « stimulation électrique égale excitation » qui faisait loi et était utilisé dans la chirurgie stéréotaxique du Parkinson était mise à mal.

En effet, les chirurgiens stimulent électriquement des zones du cerveau pour repérer leur fonction avant de les électrocoaguler. Et en 1987, au cours d'une telle intervention que, le Professeur Benabid s'est rendu compte qu'en stimulant, pour la repérer, une partie du thalamus (le noyau ventral intermédiaire) dans le but de le détruire par électrocoagulation, il obtenait la suppression des tremblements parkinsoniens. Mais cette suppression complète ne se produisait que quand la fréquence de stimulation était supérieure à 100 hertz.

Le concept « la stimulation à haute fréquence produit les mêmes résultats que la destruction de la structure » était né et s'est vite appliqué au thalamus pour le tremblement dit « essentiel », puis au pallidum pour les dyskinésies dues à la levodopa et enfin pour les dystonies ( ces contractions incontrôlables dont souffrent certains enfants).

## *La plus grande avancée thérapeutique*

Depuis, la technique a fait le tour du monde, et de nombreux centres la proposent en France. Elle reste une intervention lourde, nécessitant la pose d'électrodes dans le cerveau par voie chirurgicale. Son indication est très précise et reste réservée à un nombre limité de malades atteints de maladie de Parkinson. Malgré tout, elle est actuellement considérée comme la plus grande avancée thérapeutique dans le domaine de la maladie de Parkinson depuis l'invention de la levodopa.

## *Pour l'épilepsie, les TOC, l'obésité et l'algie de la face*

Aujourd'hui la méthode est à l'étude chez les animaux dans d'autres pathologies. Ainsi en est-il pour certaines formes d'épilepsies résistantes à de nombreux médicaments. En psychochirurgie, la stimulation électrique est suggérée dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs : une étude multicentrique est en cours d'élaboration.

Dans un autre domaine, celui de l'obésité, la stimulation électrique profonde ouvre des possibilités thérapeutiques fort intéressantes. En effet, le thalamus contrôle la prise alimentaire et donc le poids. Chez le rat, la stimulation à basse fréquence du thalamus ventro médial a un effet anorexigène, tandis que la stimulation haute fréquence de la même zone (tout comme sa destruction) a un effet stimulant

de l'appétit. Actuellement des expérimentations sont en cours pour appliquer la stimulation électrique profonde à des malades souffrant d'obésité sévère liée à des dérèglements endocriniens.

Enfin, tout dernièrement, une équipe italienne a montré que la stimulation à haute fréquence d'une zone précise du thalamus postérieur est capable de traiter les effets vasomoteurs sévères d'algies vasculaires de la face.

*Mais un mécanisme toujours non élucidé*

Les applications potentielles s'élargissent donc pour une méthode dont on ne connaît toujours pas le mécanisme d'action. Pour le Professeur Benabid : « Nous sommes ici dans la situation paradoxale d'une méthode découverte fortuitement, dont l'application a largement montré l'efficacité et le bien-fondé mais dont le mécanisme reste pour une large part inconnu ».

Un vaste mouvement de recherches s'est créé au niveau international et la compréhension du mécanisme de la stimulation profonde ne se fera pas sans ouvrir la porte à d'autres possibilités thérapeutiques.

\*\*\*

# La stimulation du nerf vague pour certaines épilepsies

Quels sont les neurones à l'origine des décharges épileptiques chez l'homme?

Docteur Richard Miles, directeur de l'équipe INSERM "Cortex et Epilepsie"

Professeur Michel Baulac, Chef du Service d'Epilepsie, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Une étude parue dans la revue Science le 16 novembre 2002 a permis d'explorer des mécanismes intimes des crises d'épilepsie. Cette étude a été effectuée dans le contexte des épilepsies du lobe temporal, une des formes les plus fréquentes d'épilepsie focale, qui justifie un traitement chirurgical chez certains patients en raison de la résistance aux médicaments antiépileptiques.

Ce lobe temporal présente très souvent une sclérose hippocampique, lésion cicatricielle bien connue, dans laquelle certains secteurs de l'hippocampe sont détruits, et que l'on sait être étroitement impliquée dans la genèse des crises. Cependant l'origine précise et les mécanismes de l'activité épileptique sont restés mystérieux, d'autant que les travaux expérimentaux n'ont porté que sur des décharges provoquées par des agents chimiques ou des stimulations, non pas sur des décharges spontanées comme dans les épilepsies humaines.

Lors du traitement chirurgical, cette sclérose hippocampique doit être incluse dans la résection. Au cours de l'étude les chercheurs ont obtenu, chez 21 patients, le maintien des tissus hippocampiques dans un état physiologique. Ces derniers ont ensuite pu être analysés, in vitro, sous forme de tranches. Des micro-électrodes permettent d'enregistrer l'activité de petits groupes de neurones ou de neurones individuels.

Chez tous les patients, l'activité épileptique spontanée semble être le fait d'un petit groupe de neurones qui a pu être identifié dans un secteur bien particulier : le subiculum. Cette activité spontanée, in vitro, avait la même rythmicité que l'activité enregistrée in vivo, avant l'intervention, avec des électrodes beaucoup plus grossières. **Ce petit groupe de neurones semble être le véritable pace maker de l'activité épileptique intercritique** (celle qui survient de manière plus ou moins continue entre les crises). Le fait qu'il soit dans le subiculum, secteur qui se situe, au sein de la circuiterie hippocampique, en aval des zones les plus détruites et en connexion avec le reste du lobe temporal, explique bien les possibilités d'amplification et de propagation de ces décharges.

La deuxième découverte a trait au **comportement synaptique de ces cellules qui semble très particulier**. Elles réagissent normalement, par une dépolarisation (excitation) aux synapses utilisant le glutamate comme neurotransmetteur. Mais lorsqu'il s'agit de synapses utilisant le GABA qui normalement entraîne une hyperpolarisation (inhibition) elles réagissent aussi par une dépolarisation excitatrice. Ce **comportement inversé** de la réponse au GABA, qui est notre "antiépileptique" naturellement présent dans le cerveau, contribue à l'hyperexcitabilité anormale de ces neurones et à la résistance fréquente aux médicaments antiépileptiques.

Origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro

Y Cohen, V Navarro, S Clémenceau, M Baulac, R Miles

Revue *Science*, 16 Novembre 2002

**Travaux soutenus par la Fondation EDF**

## *Cœur et cerveau , même stimulation*

Certaines épilepsies répondent mal aux traitements anti-épileptiques et ne sont pas pour autant du ressort de la chirurgie. Une technique toute récente, qui ne nécessite pas l'ouverture de la boîte crânienne et du cerveau, leur est parfois proposée : la stimulation du nerf vague.

Le principe est similaire à celui du pace-maker ou stimulateur cardiaque : une petite batterie de 5 cm de diamètre est implantée sous la clavicule et est reliée par des électrodes au nerf vague au niveau du cou où l'extrémité du fil est enroulé.

## *Stimuler le vague pour pénétrer le cerveau*

Le nerf vague a été choisi car il représente une voie d'accès importante au cerveau. Il est de plus facilement accessible au niveau du cou. Par l'intermédiaire de ce nerf, des impulsions électriques vont pouvoir atteindre différentes régions cérébrales et ainsi agir sur les foyers de l'épilepsie.

Une quinzaine de jours après l'intervention, l'appareil est mis en route : un réglage individuel est toujours nécessaire. Des impulsions électriques sont envoyées régulièrement, toutes les 5 minutes en moyenne pendant une trentaine de secondes. Une fois réglé l'appareil fonctionne automatiquement. Le réglage peut parfois être long , jusqu'à un an et demi.

## *Diminution de 50% des crises*

La tolérance est en général bonne. Mais il est rare que cette technique soulage définitivement le malade de ses crises : avec une augmentation d'efficacité avec le temps, on peut obtenir jusqu'à 50% de réduction des crises et la qualité de vie en est considérablement améliorée.

Toute récente, cette technique n'est pas encore parfaitement codifiée et fait toujours l'objet de recherches.

\*\*\*