

Une anomalie portant sur le canal potassium L'épilepsie temporelle décryptée

Une équipe dirigée par un chercheur français a identifié, sur un modèle animal d'épilepsie du lobe temporal (ELT), une anomalie portant sur le canal potassium. Ces résultats indiquent une voie de recherche originale dans cette forme fréquente d'épilepsie, en désignant une nouvelle cible d'action pour mettre au point un traitement.



L'épilepsie du lobe temporal, une forme souvent réfractaire

DES CHERCHEURS (Christophe Bernard et coll.)* ont tenté de traiter les neurones altérés du modèle de rat épileptique avec une drogue qui agit sur les canaux ioniques (U0126) et montré un rétablissement du fonctionnement défectueux. « Ces résultats ouvrent une voie thérapeutique dans l'épilepsie du lobe temporal. En effet, il est envisageable de développer un médicament qui aurait la même cible finale que le U0126, mais qui pourrait agir de manière spécifique sur les canaux K⁺ des neurones », estiment les auteurs. Ces résultats constituent par ailleurs « la première démonstration d'une canalopathie acquise dans une maladie du système nerveux central », en montrant dans l'ELT un défaut portant sur le contrôle du potentiel d'action dé-

pendant des canaux potassium. On connaissait jusque-là l'existence de canalopathies innées d'origine génétique. Des éléments indiquent que le fonctionnement du canal peut avoir été modifié pendant le cours de la maladie.

Pour comprendre la démarche des chercheurs, il faut se rappeler que les canaux ioniques sont des protéines présentes au niveau des membranes cellulaires. En favorisant le passage sélectif de certains

ions, ils génèrent un courant positif ou négatif.

La propagation du potentiel d'action. Les canaux potassium ne laissent passer que les ions K⁺. Lorsque le neurone émet un potentiel d'action – ouverture séquentielle et extrêmement brève d'abord des canaux laissant d'abord entrer le sodium et ensuite de ceux laissant sortir le potassium, soit une charge positive en-

suite annulée par une charge négative –, ce potentiel va se propager dans l'axone (voie de sortie). Il voyage aussi dans les dendrites, constituant un signal « écho » qui transmet l'information aux synapses. Pour ne pas saturer les dendrites avec ce signal électrique dont l'amplitude est très grande quand il est émis, son amplitude diminue à mesure qu'il s'éloigne du corps cellulaire et qu'il se propage. Cette atténuation est due à une augmentation progressive de la densité des canaux potassium dans les dendrites.

C. Bernard montre que dans l'ELT la densité des canaux potassium est, au contraire, diminuée. Il observe également que les neurones produisent une série de molécules qui, se fixant sur les canaux restant, les rendent moins performants. Et aussi que cela permet de rendre compte de l'excitabilité particulière du tissu épileptique.

« Ce contrôle du potentiel d'action par les canaux potassium est très important, car une perte de fonction de ces canaux rend le neurone plus excitable. C'est ce contrôle qui est en partie perdu dans l'ELT », explique Christophe Bernard.

On comprend l'importance de ces recherches quand on sait que l'ELT est la forme d'épilepsie la plus fré-

quente chez l'adulte. Elle implique, dans le lobe temporal, des neurones de l'hippocampe, qui est le siège de nombreux processus cognitifs concernant notamment l'apprentissage et la mémorisation. Les patients souffrant d'ELT peuvent donc être sujets à des déficits cognitifs. L'ELT est une forme grave et souvent réfractaire aux antiépileptiques. Dans ce cas, la chirurgie peut être envisagée.

Cibler les canaux de façon préférentielle. La décision d'intervenir chirurgicalement peut être difficile à prendre, dans la mesure où l'on risque d'aggraver les déficits cognitifs si la zone à enlever est importante. Les canaux potassium déficients identifiés par le chercheur à Marseille étant principalement exprimés dans les cellules excitatrices de l'hippocampe, il est concevable de les cibler de façon préférentielle, sans trop affecter les autres neurones. Comme les médicaments utilisés dans l'épilepsie ont une action générale neurologique pour éviter les crises, un traitement ciblé apparaîtrait comme novateur.

> Dr BÉATRICE VUAILLE

* Directeur de recherche de l'unité Inserm 29 à l'Unmed (institut de neurobiologie de la Méditerranée, dirigé par Yezekiel Ben Ari, Marseille).

Des résultats prometteurs chez le rat Thérapie cellulaire contre ischémie cérébrale

La greffe de cellules souches pourrait un jour faciliter le traitement des ischémies cérébrales. Une population de cellules dérivant du tissu cérébral fœtal semble en effet capable de réparer les dégâts tissulaires engendrés par l'ischémie.

LA GREFFE intracérébrale de cellules souches dérivant du système nerveux central humain pourrait devenir une nouvelle stratégie de traitement de l'ischémie cérébrale. Une équipe de l'université de Stanford vient en effet de démontrer, chez le rat, que ces cellules sont capables de survivre, de migrer vers les lésions ischémiques et de se différencier en cellules nerveuses lorsqu'on les injecte à proximité d'une lésion cérébrale.

Les propriétés thérapeutiques de plusieurs lignées cellulaires ont déjà été mises en évidence dans des modèles animaux de l'attaque cérébrale. Les cellules utilisées dans ces expériences étaient le plus souvent issues de lignées manipulées de manière à les rendre immortelles (leur capacité à proliférer devient alors pratiquement illimitée). Kelly et coll. ont, quant à eux, choisi de tester l'utilisation de cellules non modifiées, qui risquent moins de proliférer de manière non contrôlée et de conduire à la formation de tumeurs. L'utilisation de telles cellules a été testée avec un certain succès dans des modèles animaux de maladies neurodégénératives,

mais n'a jamais été tentée dans des modèles de l'ischémie cérébrale.

Tissu cérébraux humains d'origine fœtale. L'importance de la mort cellulaire et de la réponse inflammatoire provoquées par l'ischémie créant un environnement défavorable pour une greffe de cellules, Kelly et coll. se sont donc principalement intéressés à la capacité des cellules non modifiées à survivre, à migrer et à se différencier à l'issue de la greffe dans un cerveau ischémié.

Les cellules ont été obtenues à partir de tissus cérébraux humains d'origine fœtale. Les cellules souches neurales contenues dans ces tissus ont été isolées par cytométrie en flux puis multipliées *in vitro*. Parallèlement, une occlusion distale de l'artère moyenne cérébrale a été pratiquée sur un groupe de rats adultes. Une semaine après cette intervention, les cellules souches neurales humaines ont été injectées aux animaux, au site de l'ischémie ou à sa proximité. Quatre semaines plus tard, les cerveaux des animaux traités ont été récupérés pour analyse.

Il est apparu que très peu de cellules transplantées au site même de la lésion survivent à l'expérience. En revanche, plus de 30 % des cellules injectées dans le tissu cérébral sain jouxtant la lésion persistent dans le cerveau des animaux. La survie des cellules est par ailleurs inversement corrélée à l'intensité de la réponse inflammatoire à l'ischémie.

Chez les animaux contrôles dont le cerveau n'est pas lésé, les cellules greffées migrent radialement à partir du site d'injection, sur une distance relativement faible (environ 0,2 mm en deux semaines). Mais, chez les animaux ischémiés, les cellules migrent six fois plus loin et progressent presque toutes du point d'injection vers le site de la lésion. La présence d'une lésion stimulerait donc la migration des cellules greffées.

Un phénotype neural. La majorité des cellules migrant vers la lésion montre un phénotype neural. Les cellules localisées entre le site d'injection et la lésion expriment des marqueurs spécifiques aux neuroblastes. Celles situées au bord de la lésion synthétisent des protéines propres aux cellules neurales immatures et parfois des protéines de cellules gliales. Ces observations suggèrent que le microenvironnement influence la différenciation des cellules greffées.

Les cellules souches neurales fœtales humaines sont capables de survivre à l'issue d'une transplantation, de migrer vers une lésion cérébrale de type ischémique et de se différencier en cellules nerveuses. Au vu de ces résultats, Kelly et coll. comptent maintenant poursuivre leurs expérimentations afin de caractériser l'effet des cellules greffées sur les fonctions motrices des rats ischémiés.

> ÉLODIE BIET

S. Kelly et coll., « Proc Natl Acad Sci USA », édition en ligne avancée.

Périodicité de la migraine cataméniale Un pic avant et après les règles

DEUX ETUDES publiées dans la dernière édition de « Neurology » apportent des précisions sur la migraine cataméniale et proposent une nouvelle approche thérapeutique avec un triptan.

Le premier travail provient de l'équipe d'Anne Mac Gregor (Londres). Ces médecins ont analysé les relevés soigneusement consignés par 155 patientes enrôlées dans leur centre de traitement de la migraine. Elles ont fourni des informations sur au moins deux cycles, près de la moitié d'entre elles ont dépassé les quatre cycles. Il apparaît que les crises migraineuses sévères surviennent plus volontiers avant et après les règles. L'association à des vomissements est constatée essentiellement au cours des trois premiers jours des règles. Ces quelques informations apportent un élément nouveau dans la connaissance des migraines cataméniales. Les auteurs expliquent que, jusqu'à alors, la majorité des études s'étaient intéres-

sées à des comparaisons entre migraineuses et non-migraineuses. Leur étude s'est centrée sur une population de femmes atteintes. L'autre travail, mené par l'équipe de Stephen D. Silberstein, a évalué l'efficacité du frovatriptan en prévention des migraines cataméniales. L'intérêt de cette molécule, explique les médecins de Philadelphie, est sa demi-vie longue. Ils l'ont testée en double aveugle dans une étude contrôlée auprès de 443 patientes. Elle ont reçu, pendant trois cycles, après tirage au sort, soit un placebo, soit 2,5 mg de la molécule une fois par jour ou deux fois par jour.

Les deux protocoles de frovatriptan ont fait diminuer la sévérité des crises, leur durée et la consommation d'antalgiques, mais l'incidence de la céphalée a été ramenée à 41 % avec la dose biquotidienne, 52 % avec la dose unique et 67 % avec le placebo.

> Dr GUY BENZADON

* Neurology », 27 juillet 2004.

BACTÉRIE « MANGEUSE DE CHAIR »

La génétique explique deux épidémies

GRACE A l'utilisation d'une douzaine de procédures différentes d'analyse du génome, des chercheurs américains des Rocky Mountain Laboratories ont pu mieux comprendre deux épidémies à streptocoque A (bactérie « mangeuse de chair ») de 1995 et 2000 aux Etats-Unis. Pour la première fois, des scientifiques ont pu détailler les événements moléculaires complexes qui sous-tendent l'émergence d'une vague épidémique.

L'équipe a identifié des différences génétiques dans des sérotypes M3

de streptocoque A les rendant inhabituellement virulents et capables d'une expansion très rapide, notamment lors des épidémies de 1995 et 2000. Cette analyse a été rendue possible grâce à la collaboration de médecins de l'Ontario (Canada) qui ont fourni les cultures obtenues à partir de centaines de patients sur une période de onze ans. Elles ont été appariées aux cultures américaines.

* Proceedings of the National Academy of Sciences », édition avancée en ligne, 26 juillet 2004.