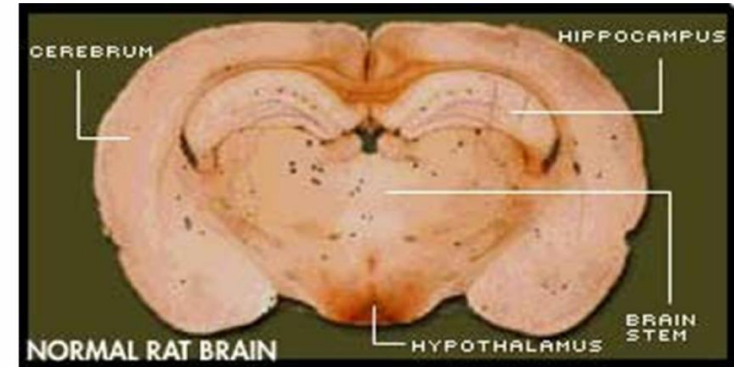
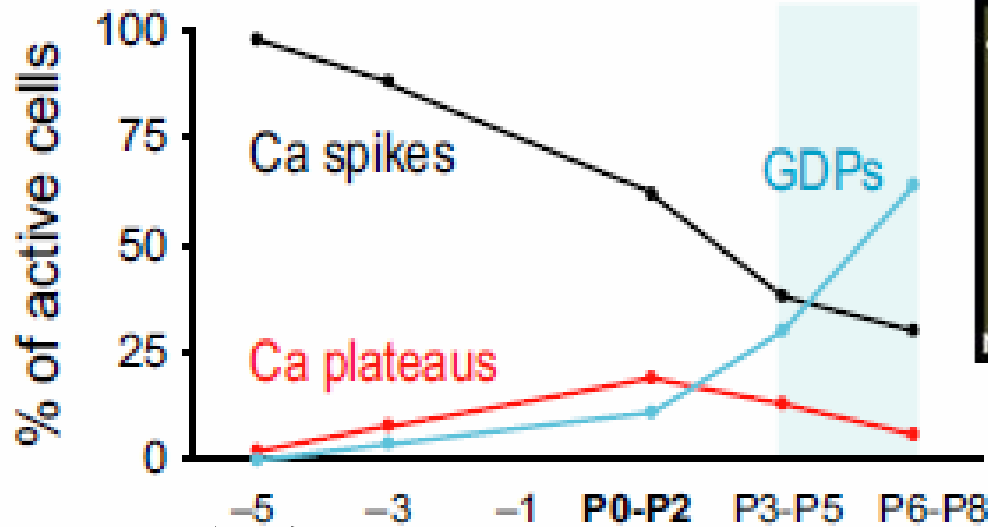


# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement

Dehorter et al., 2012. Equipe de Ben-Ari

## A Hippocampe (pyr)



- $I_{CA}$  voltage dépendant
- Pas de synchronisation
- Pas de synapses

- PAs calciques, PAs à plateau calciques
- Synchronisation
- Pas de synapses
- Jonctions serrées

- Potentiels dépolarisants géants
- **Premières réponses synaptiques générées par le GABA et le Glu**
- Synchronisation

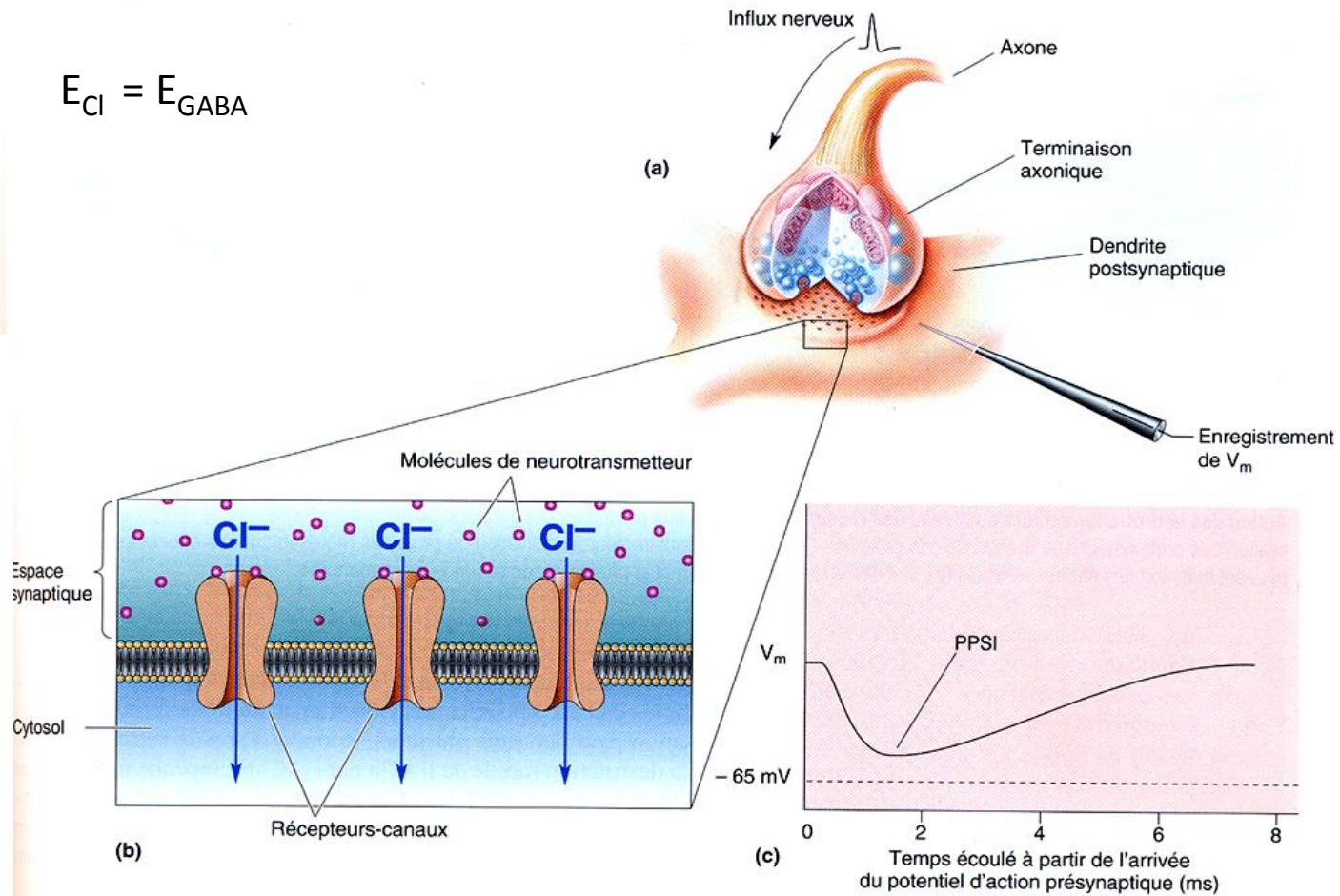
# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement

-Rôle de l'activité électrique dans les neurones immatures?

# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement

## Récepteur-canal GABA<sub>A</sub> chez l'adulte

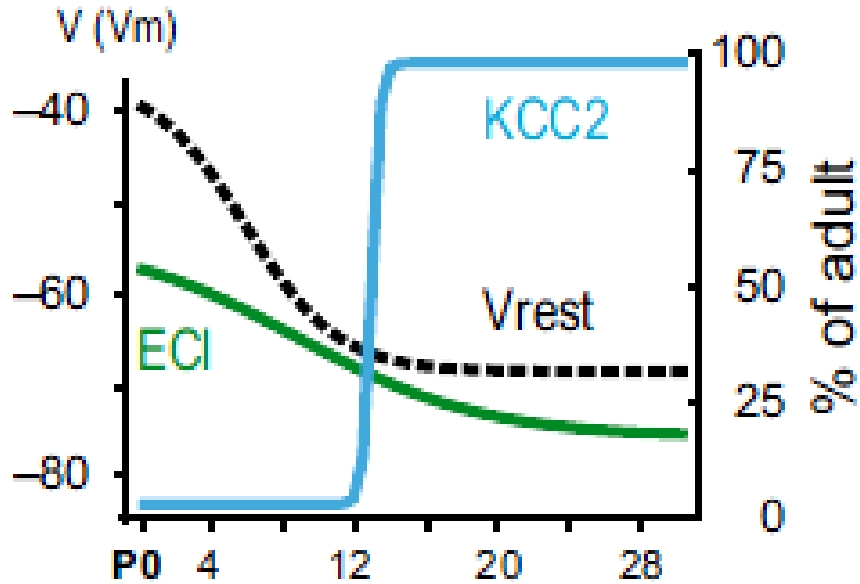
$$E_{Cl} = E_{GABA}$$



# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement

- Pourquoi le GABA est excitateur dans les cellules immatures?

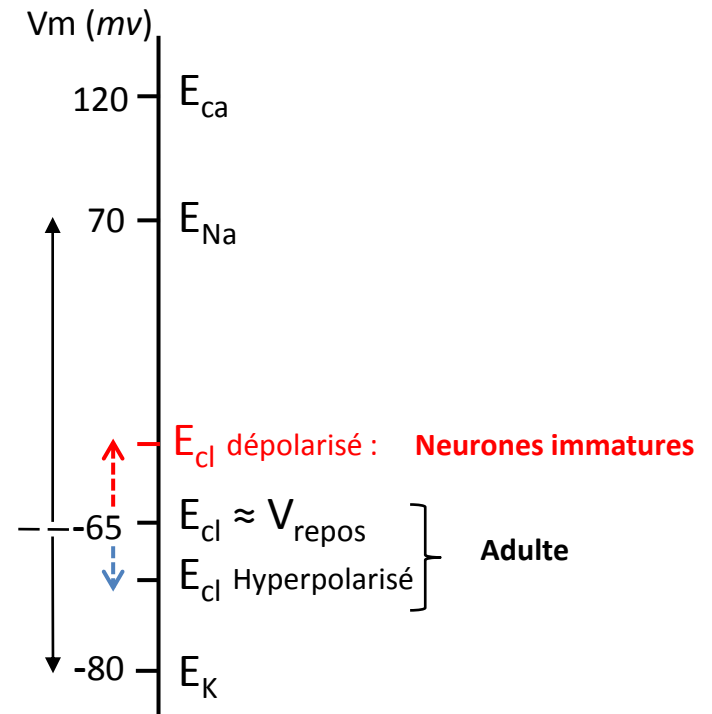
# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement



$$E_{Cl} = -60 \text{ Log} \frac{[Cl]_e}{[Cl]_i}$$

$$E_{Cl} = -60 \text{ Log} \frac{150}{15} = -60 \text{ mV}$$

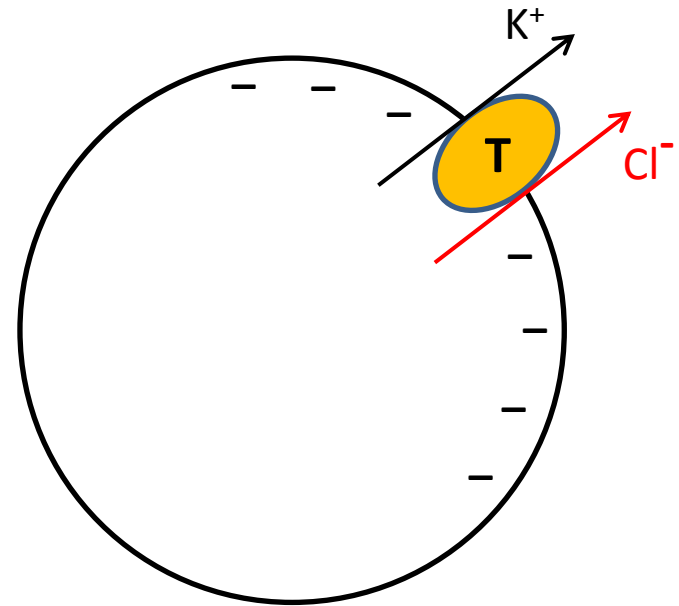
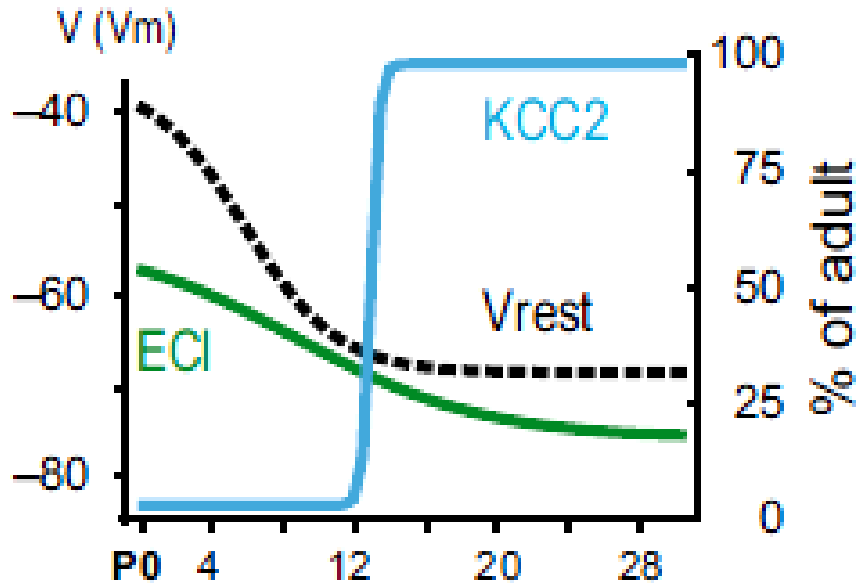
$$E_{Cl} = -60 \text{ Log} \frac{150}{10} = -70 \text{ mV}$$



# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement

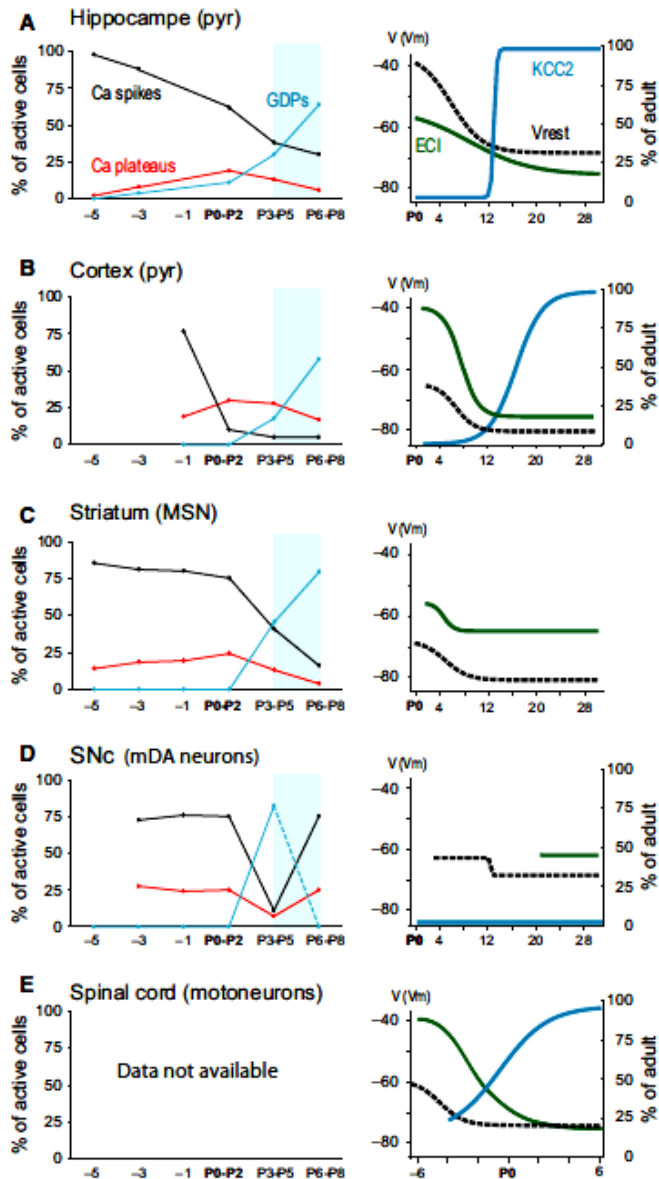
- Quel mécanisme pourrait modifier la concentration intracellulaire de Cl?

# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement



KCC2: Transporteur du  $Cl^-$  couplé au  $K^+$  (co-transport)  
Fait sortir  $Cl^-$  du neurone

# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement



Malgré certaines différences entre les structures, les séquences conduisant à la maturation neuronale sont identiques dans tous les systèmes



# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement

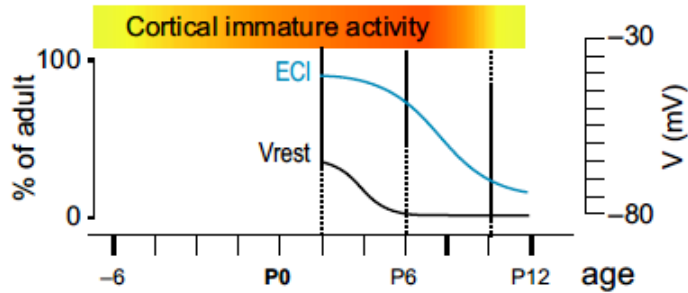
-Est-ce que la communication entre les neurones de différents noyaux (prolongements axonaux et synapses) se met également en place dans la première semaine post-natale?

- Si oui, est-ce que ces réseaux sont fonctionnels?

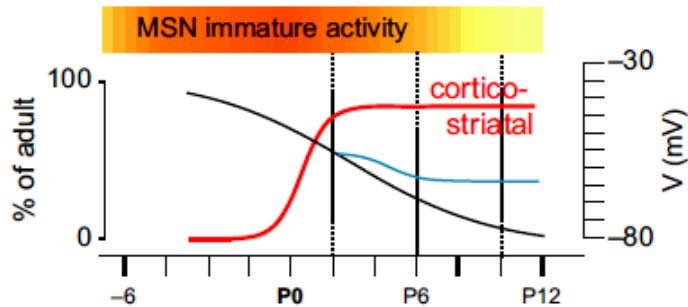
# Les modifications des propriétés neuronales au cours du développement

## Maturation des neurones et activité motrice

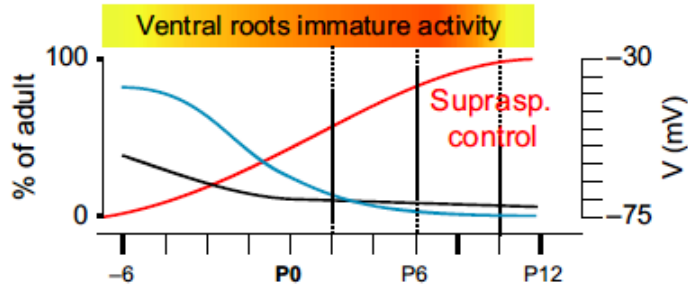
### A Sensorimotor cortex



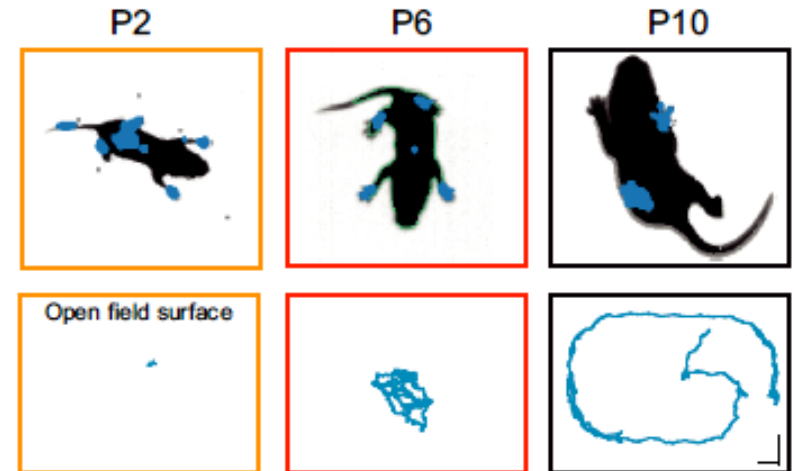
### B Striatum



### C Spinal cord



### D Pup motion



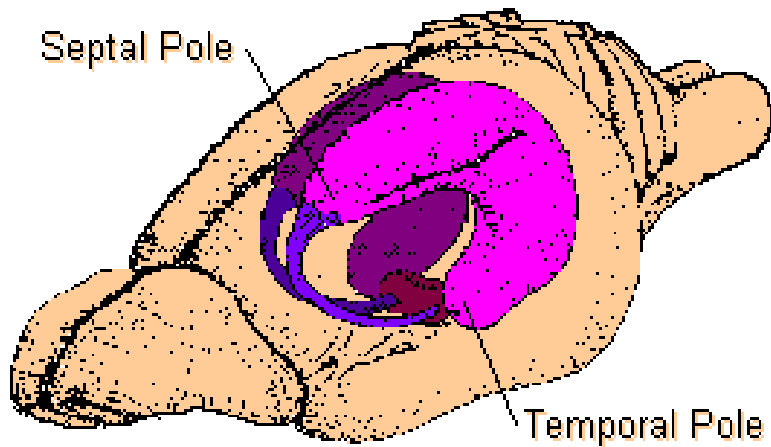
# Le GABA et l'épilepsie

## Epilepsie

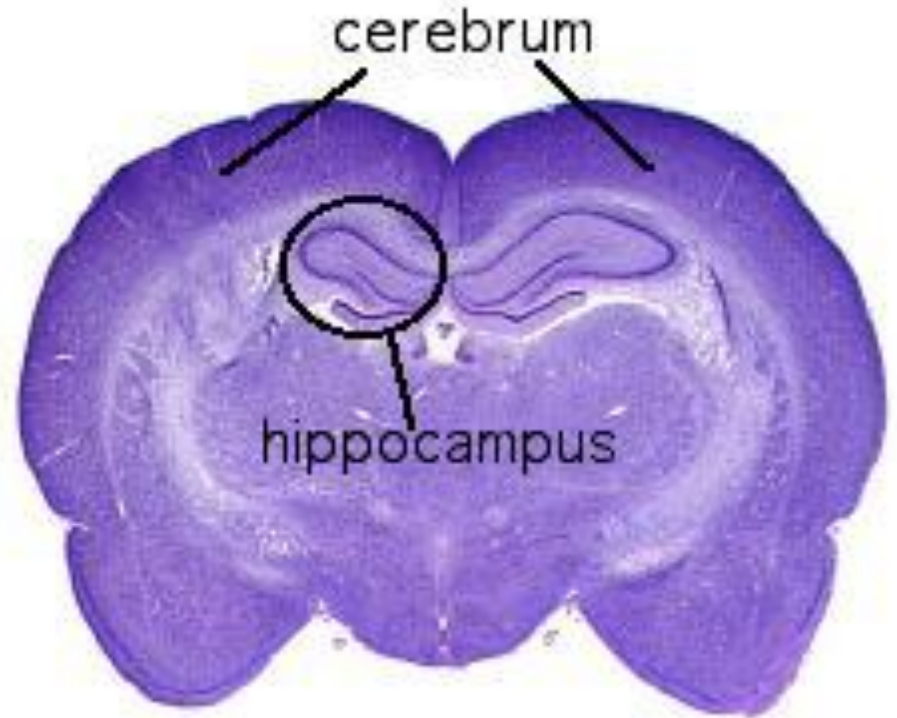
- Hyperactivité cérébrale paroxystique entraînant convulsions et pertes de connaissance
- Activité anormale des neurones (hyperactivité) localisée (foyer épileptique)
- Formation de connexions locales aberrantes
- Causes nombreuses et mal connues

# Le GABA et l'épilepsie

Modèle d'étude sur l'hippocampe de rat (Nardou et al., 2011; équipe de Ben-Ari)



L'hippocampe dans le cerveau de rat

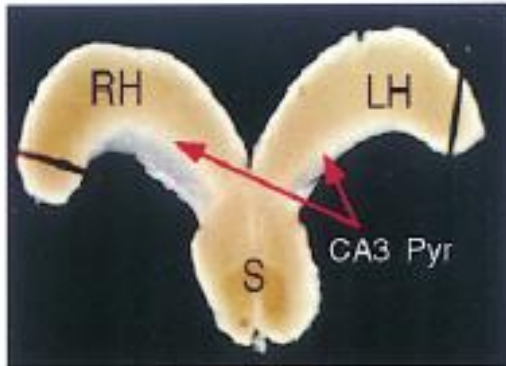


Coupe frontale du cerveau de rat

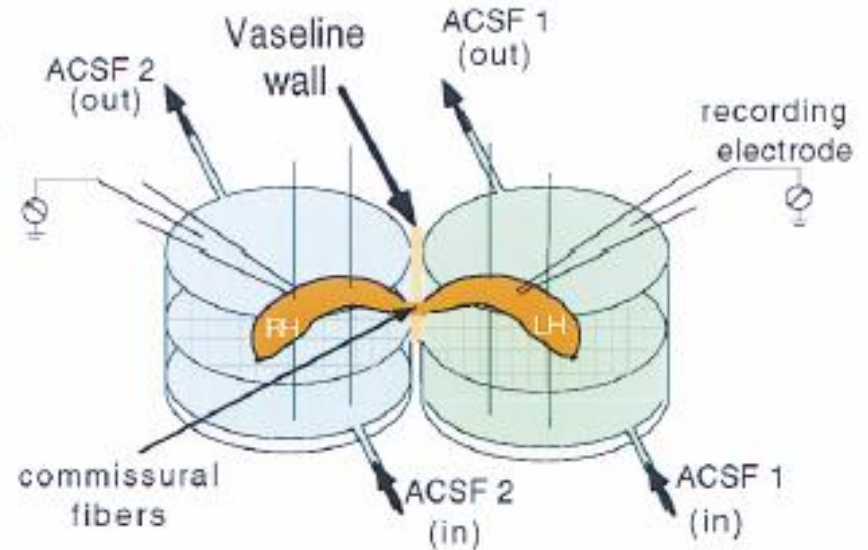
# Le GABA et l'épilepsie

Etude sur une préparation *in vitro* regroupant les deux hippocampes et le septum (S)

A



B



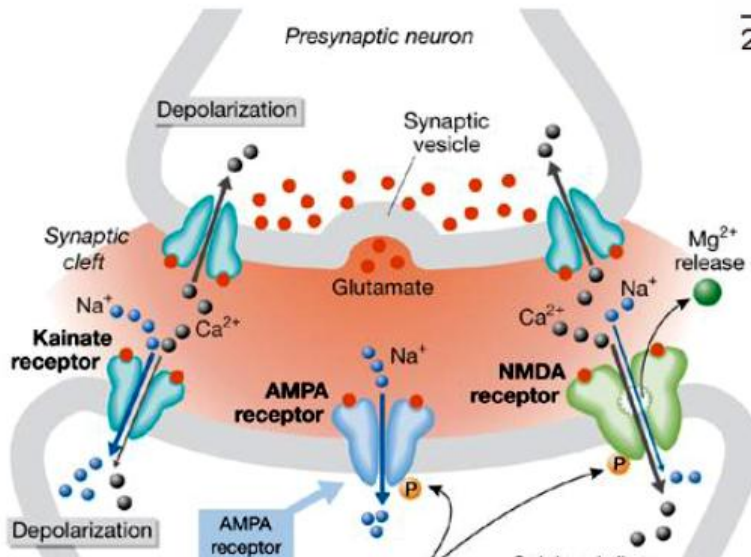
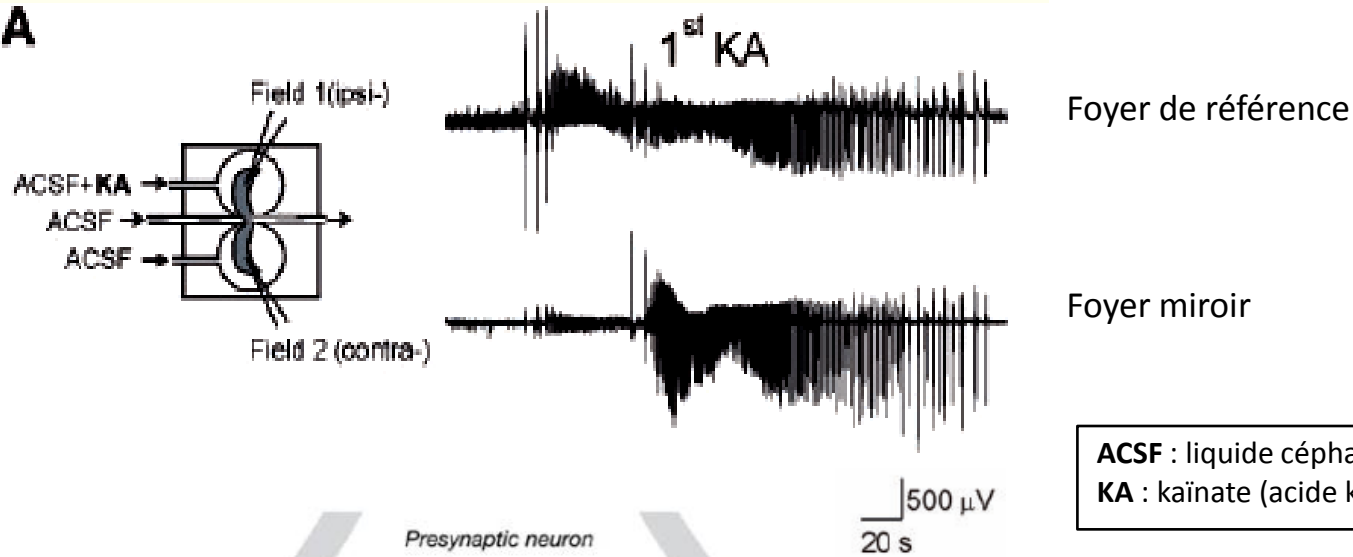
ACSF : liquide céphalo-rachidien artificiel

Chaque hippocampe envoie des projection sur son homologue controlatéral (fibres commissurales)

# Le GABA et l'épilepsie

## Effets d'un foyer initial

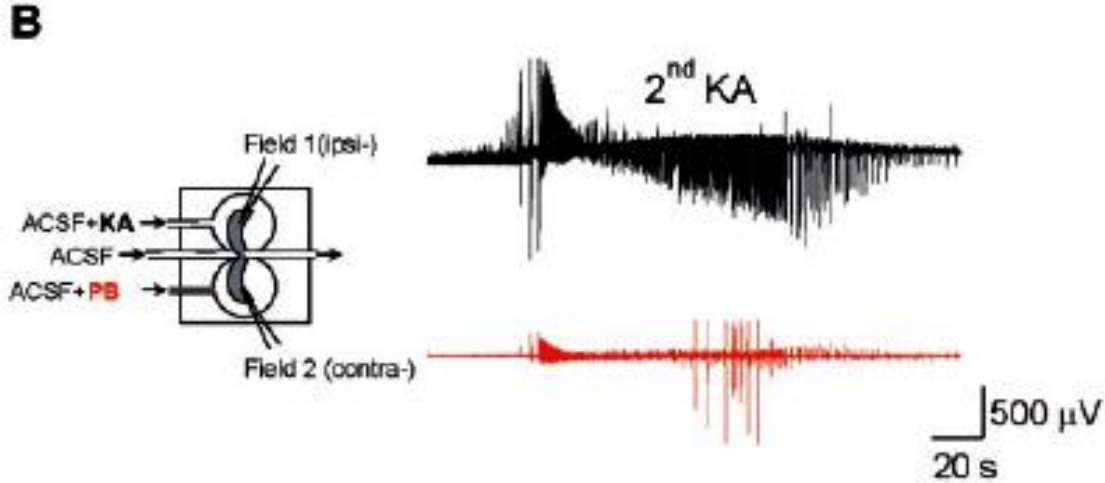
**A**



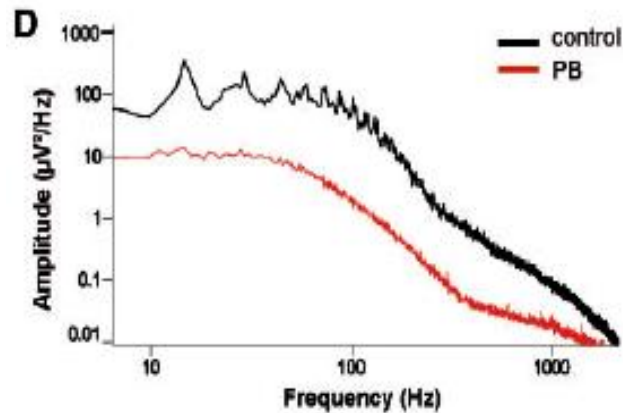
Les récepteurs-canaux kainate laissent passer les cations

# Le GABA et l'épilepsie

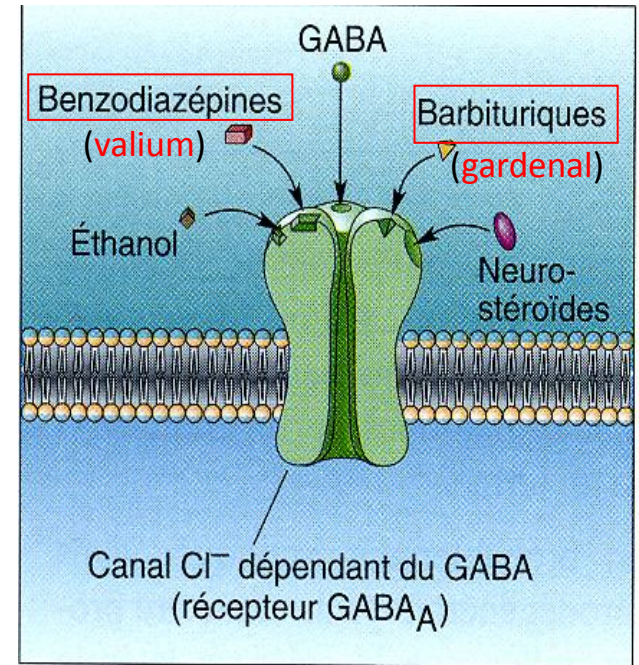
*Foyer initial*



**PB : phénobarbital**

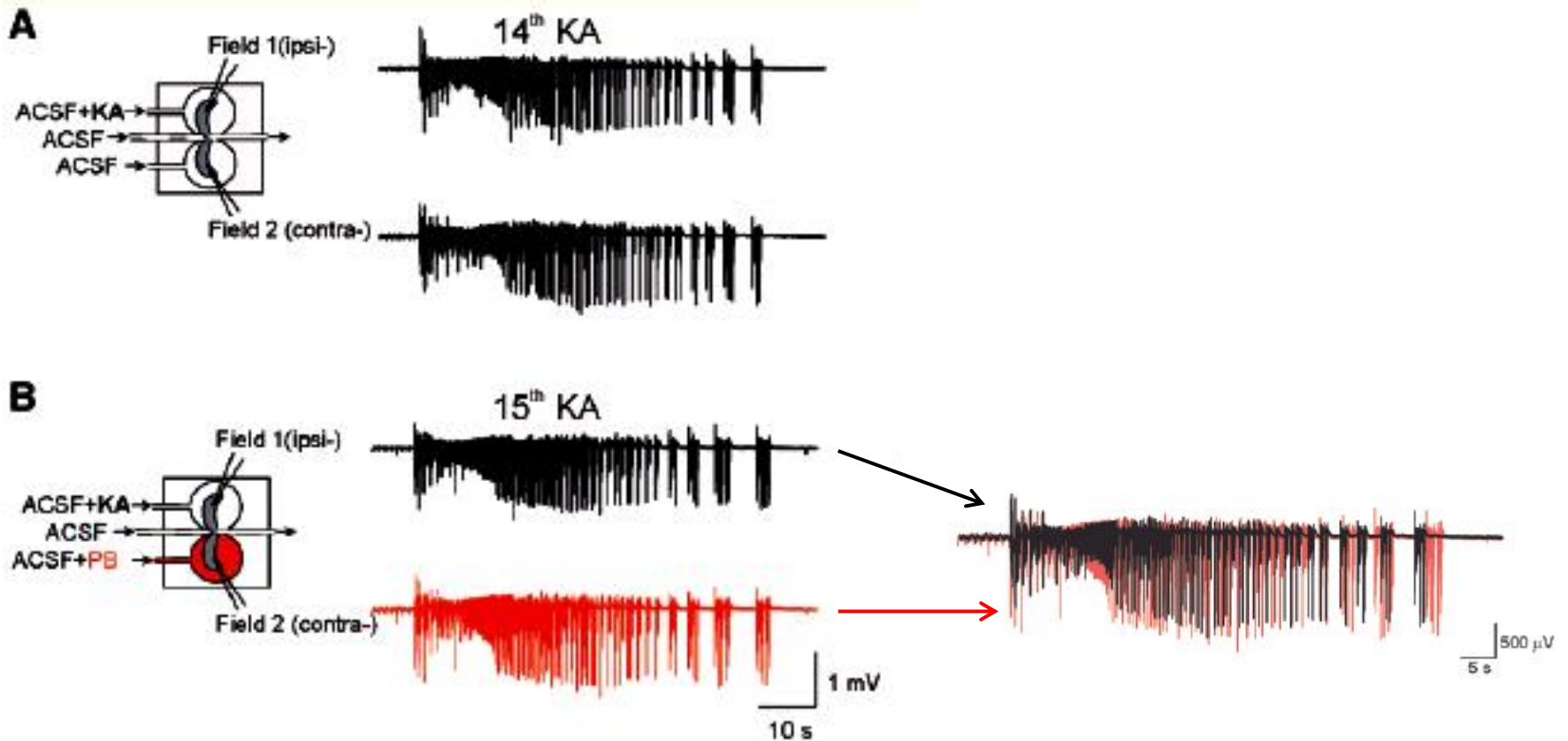


Agonistes du GABA



# Le GABA et l'épilepsie

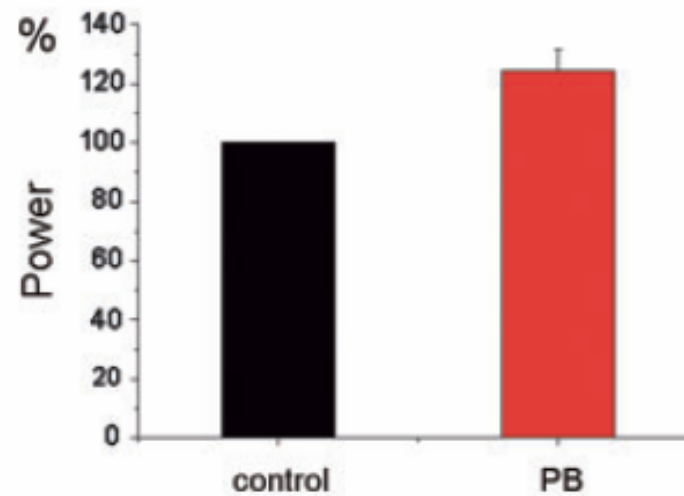
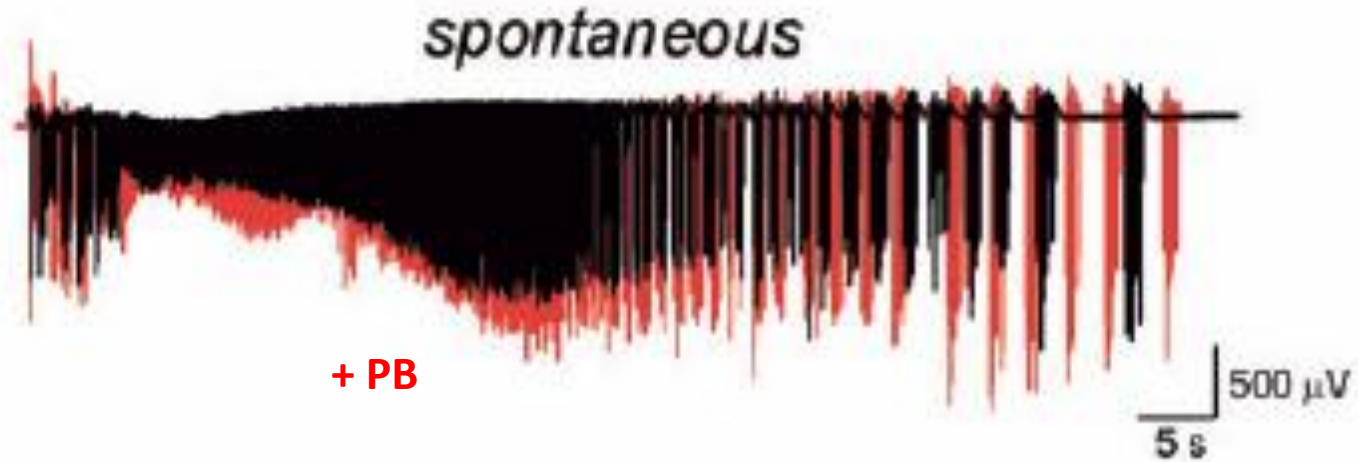
*Foyer provoqué par stimulation répétitive*





# Le GABA et l'épilepsie

*Foyer 'chronique' provoqué par stimulation répétitive et crises spontanées*

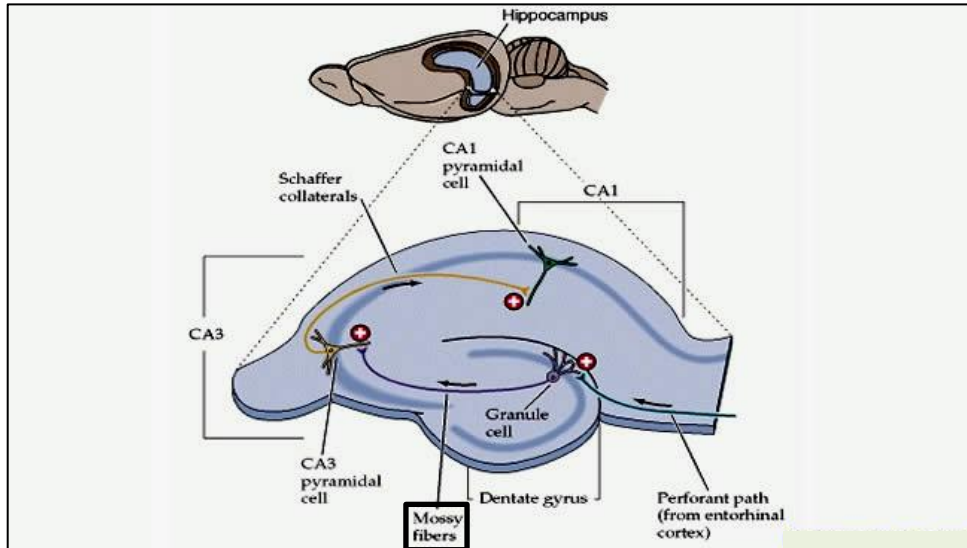


## Le GABA et l'épilepsie

- Est-ce que l'organisation anatomique est modifiée au niveau du foyer chronique?
- Comment peut-on le vérifier?

# Le GABA et l'épilepsie

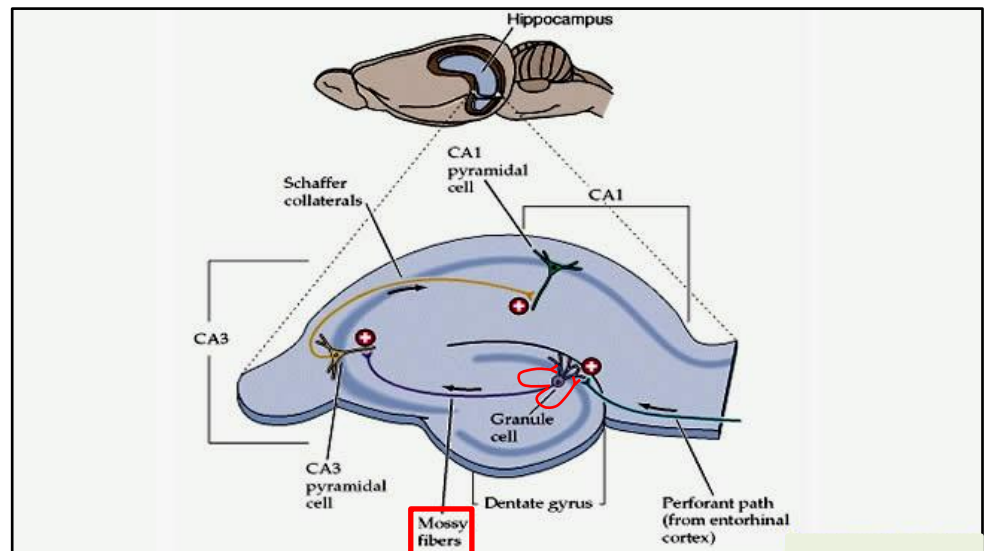
*Bourgeonnement des fibres moussues sur les grains dans un foyer épileptique chronique au niveau de l'hippocampe*



Sans foyer

Bourgeonnement de terminaisons récurrentes aberrantes au niveau des grains. Les synapses sont glutamatergiques et activent des récepteurs kâinate.

Avec un foyer chronique



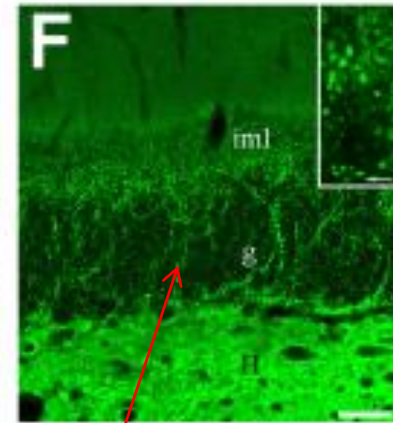
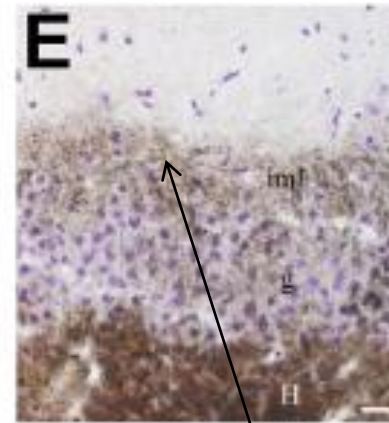
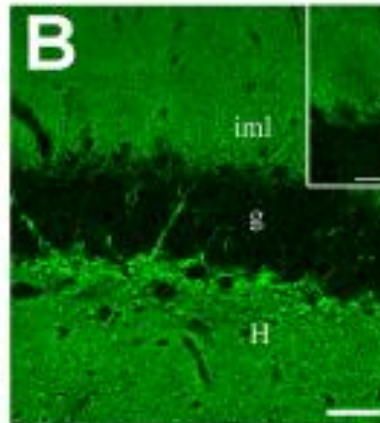
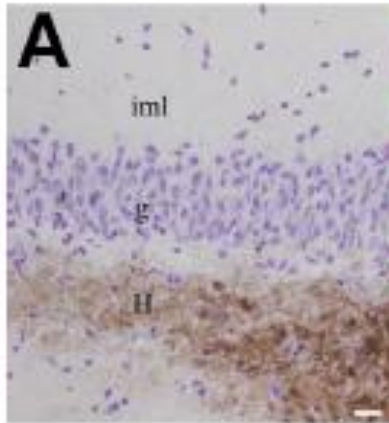
# Le GABA et l'épilepsie

*Bourgeonnement des fibres moussues sur les grains dans un foyer épileptique chronique au niveau de l'hippocampe*

**Control Rat**

**Chronic Epileptic Rat**

Couche granulaire



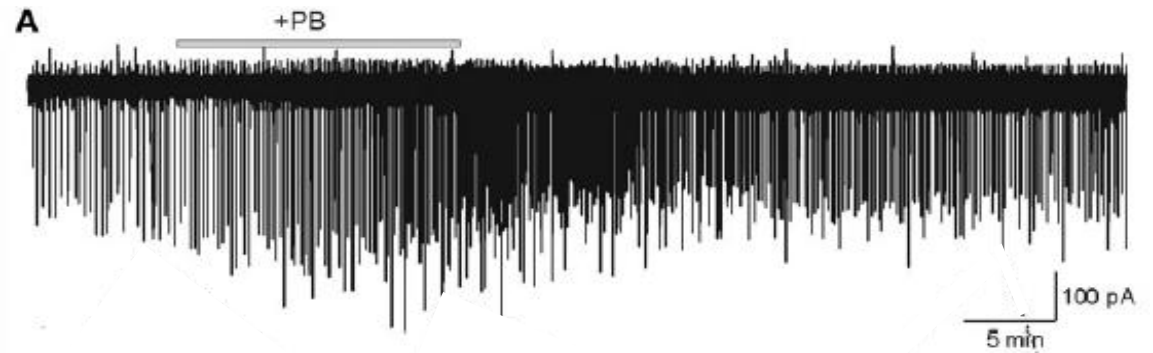
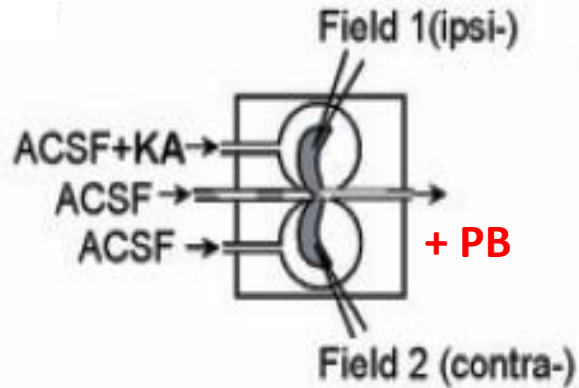
Marquage des terminaisons axonales aberrantes

## Le GABA et l'épilepsie

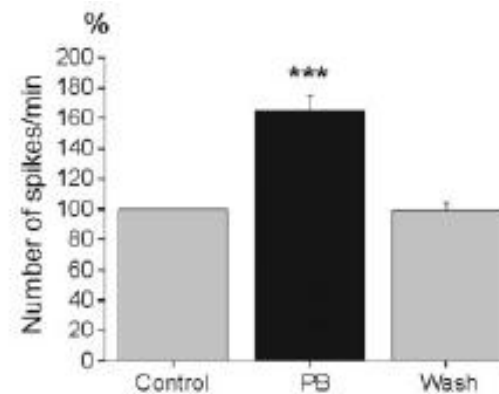
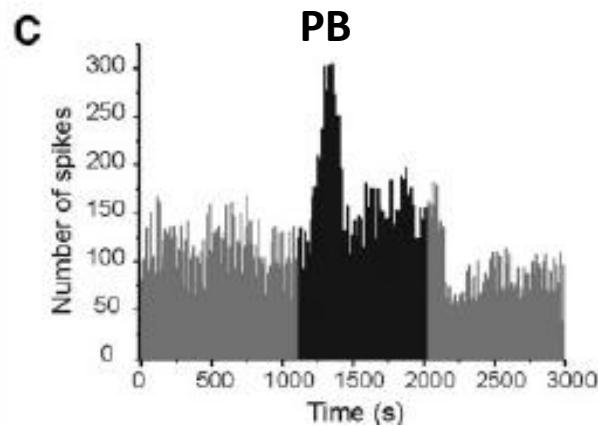
- Comment peut-on expliquer l'effet paradoxal du PB sur le foyer chronique?
- Comment vérifier l'hypothèse?

# Le GABA et l'épilepsie

*Effet du PB sur le foyer miroir chronique (contra)*



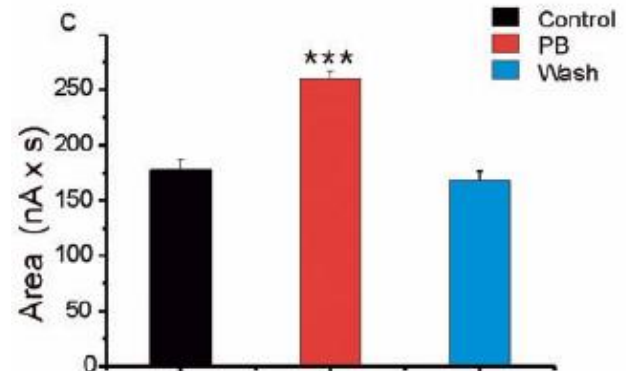
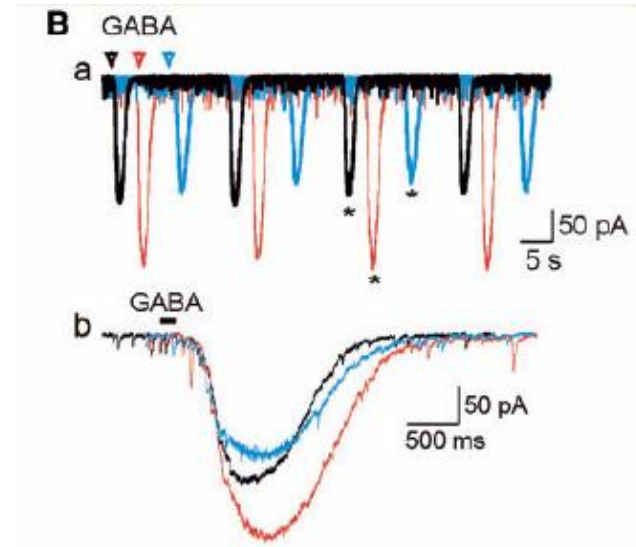
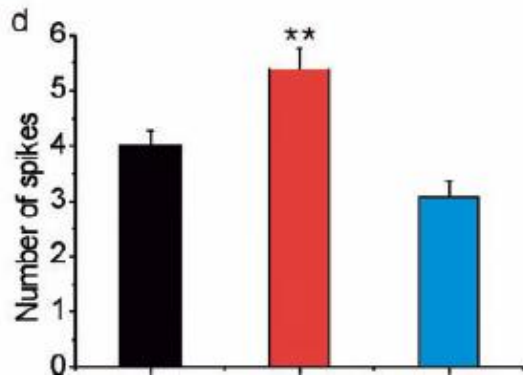
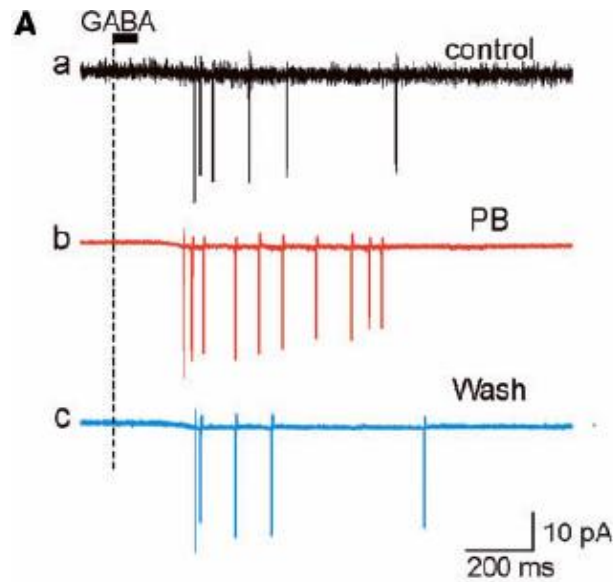
Enregistrement des potentiels d'action (voltage imposé)



# Le GABA et l'épilepsie

*Effet du GABA et du PB sur le foyer miroir chronique (contra)*

Enregistrements du courant en patch-clamp (cellule entière)



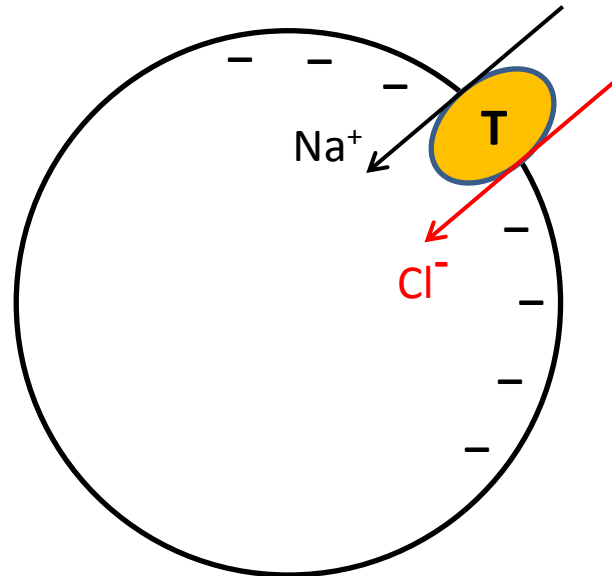
## Le GABA et l'épilepsie

Quel mécanisme pourrait expliquer le retour des neurones épileptiques à un état proche de l'état immature?



# Le GABA et l'épilepsie

## *Rôle du transporteur NKCC1*

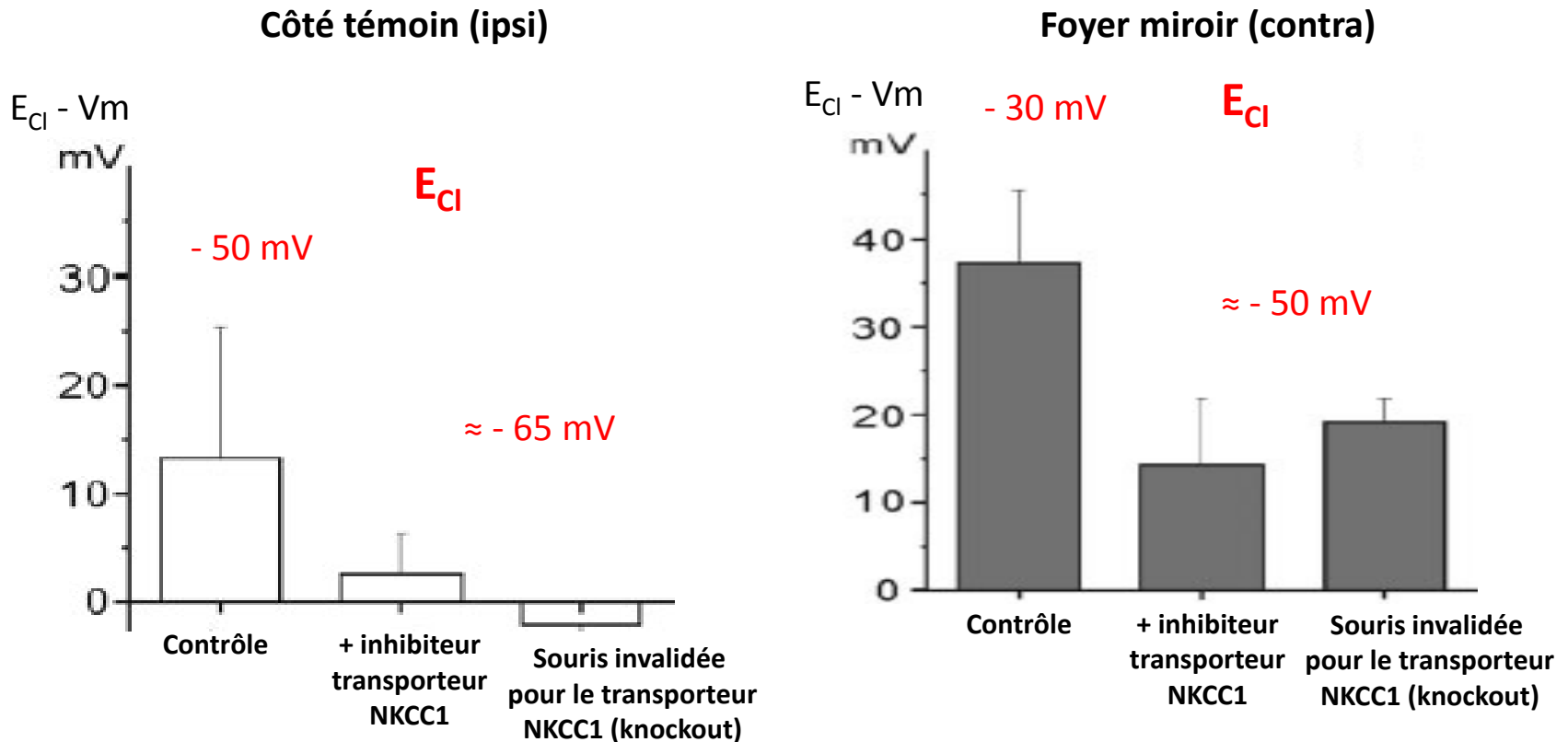


Le transporteur NKCC1 fait entrer le Cl en même temps que le Na (co-transport)

# Le GABA et l'épilepsie

## Rôle du transporteur NKCC1

$$V_{\text{repos}} = -65\text{mV}$$

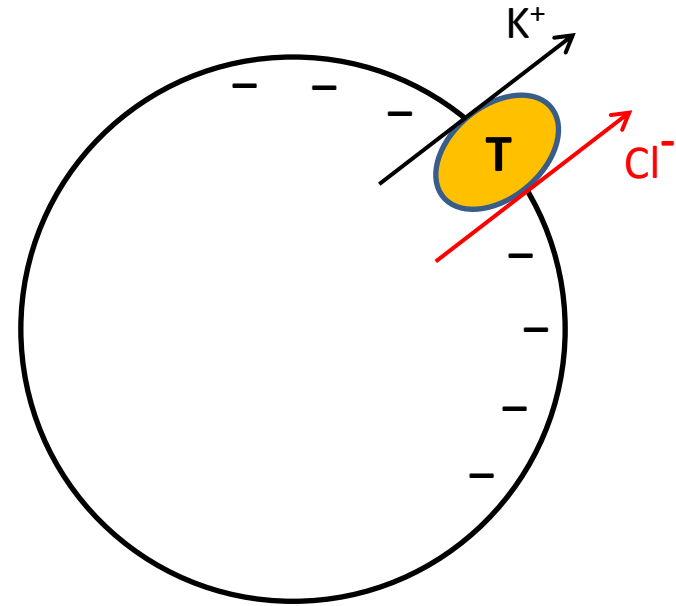
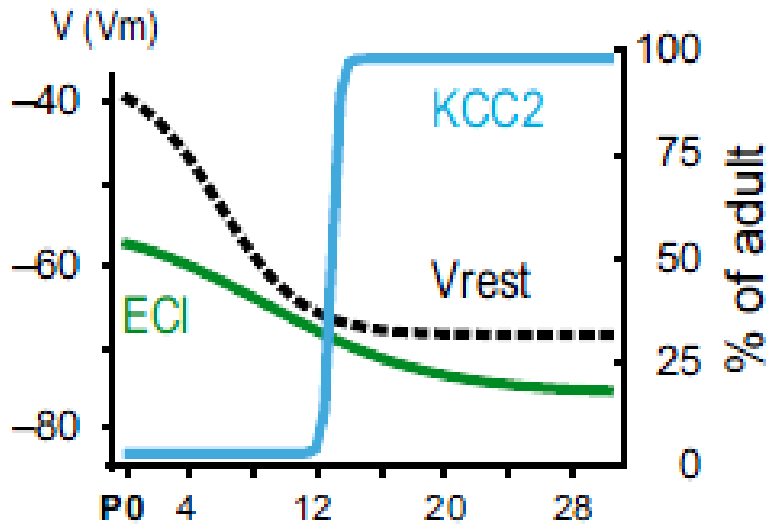


Est-ce que le transporteur NKCC1 est responsable de l'effet excitateur de GABA dans le foyer épileptique?

# Le GABA et l'épilepsie

## Rôle du transporteur KCC2

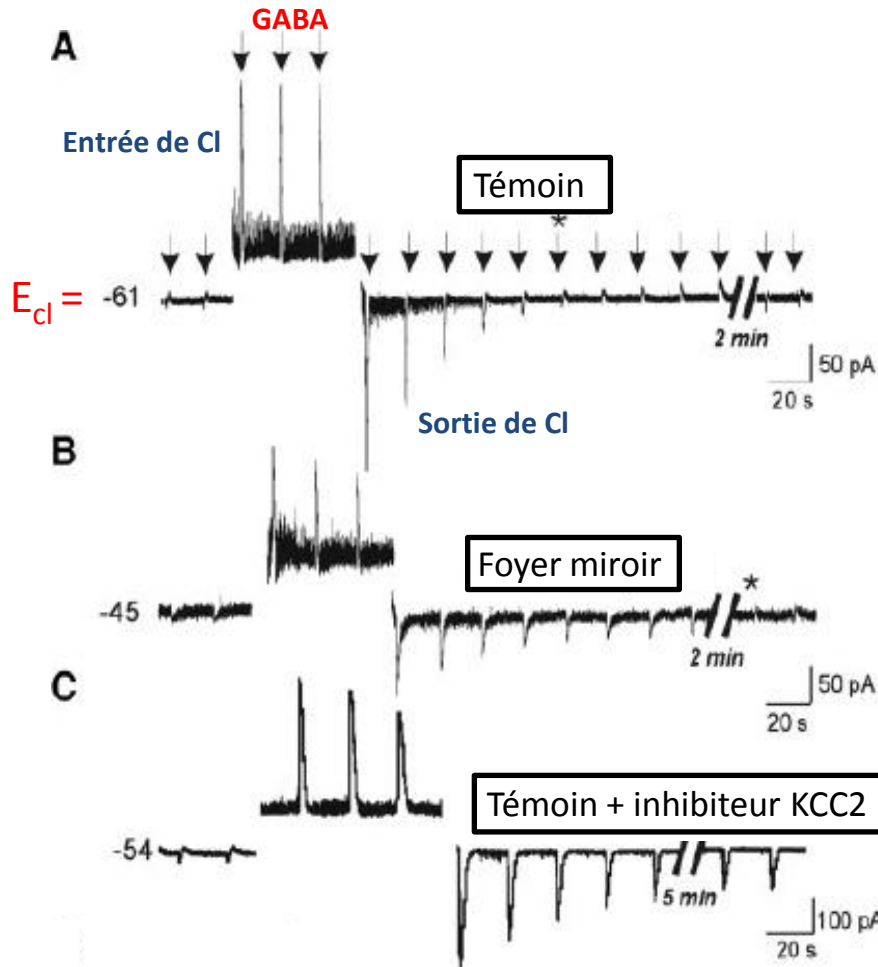
Au cours du développement



Le transporteur KCC2 fait sortir le Cl en même temps que le K (co-transport)

# Le GABA et l'épilepsie

## Rôle du transporteur KCC2



Temps moyen de sortie du Cl

80 s

5 mn

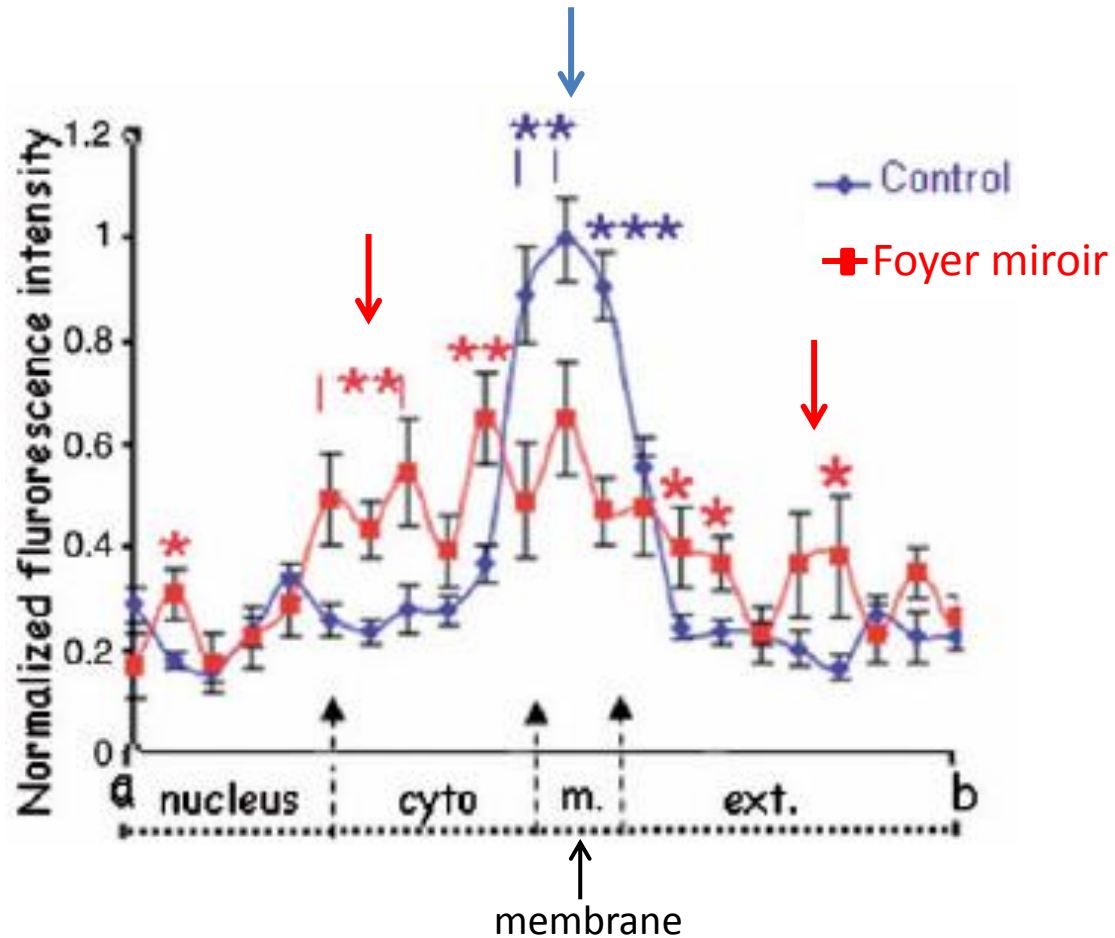
10 – 15 mn

Quelle hypothèse peut-on faire quant au transporteur KCC2 dans les neurones épileptiques?

# Le GABA et l'épilepsie

## Rôle du transporteur KCC2

Localisation du transporteur KCC2 dans la cellule

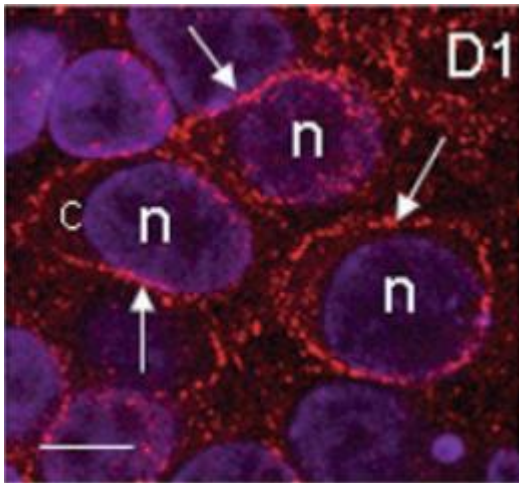


# Le GABA et l'épilepsie

## *Rôle du transporteur KCC2*

Localisation du transporteur KCC2 dans la cellule

Sans foyer épileptique



Avec un foyer épileptique

