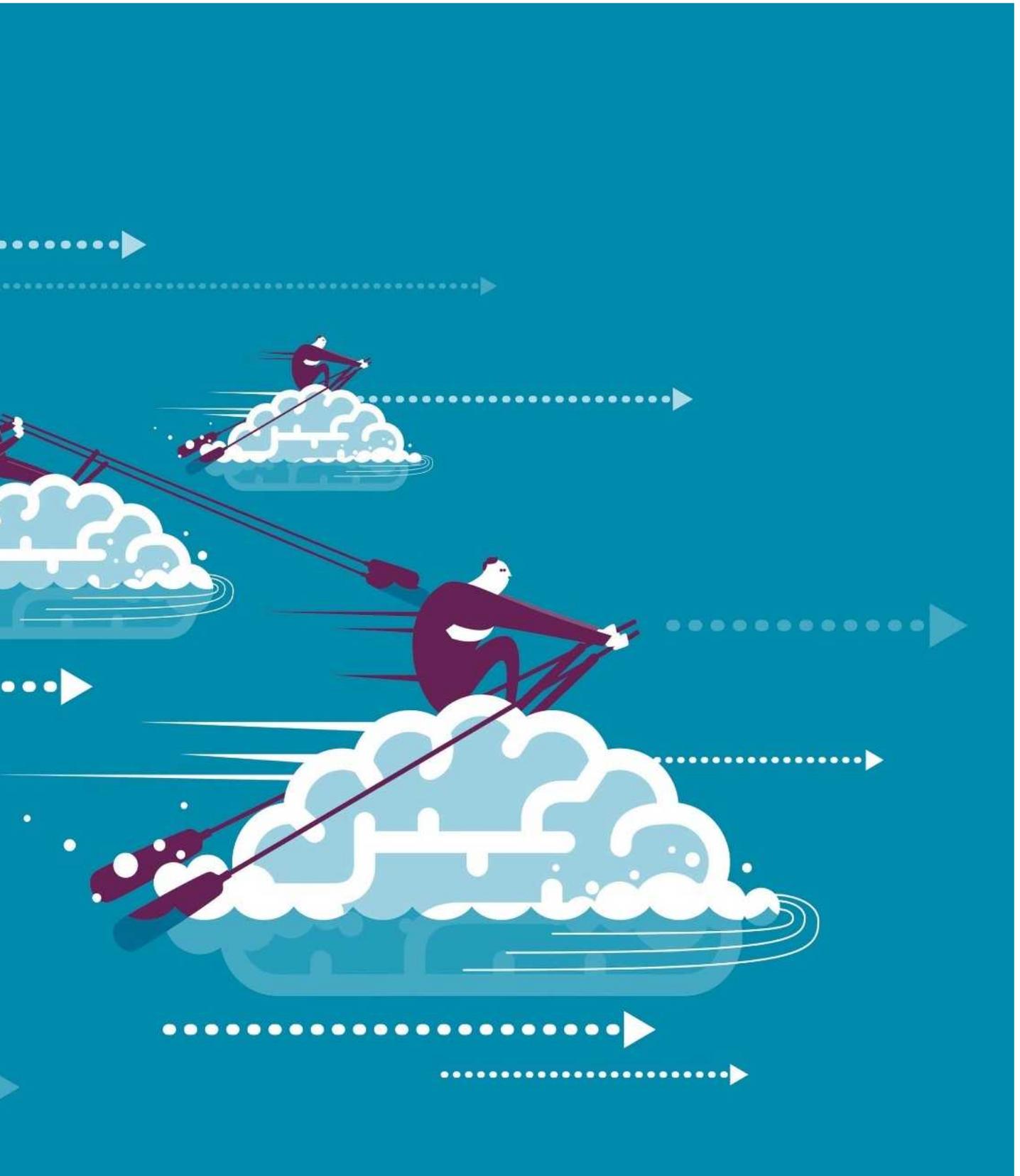


Quand le cerveau en fait trop

Par Tobias Bast, professeur associé à l'École de psychologie de l'université de Nottingham en Grande-Bretagne.

« Mais où ai-je garé ma voiture ? Pourquoi suis-je étourdi ce matin ? Mon cerveau n'est pas réveillé ! » Longtemps, on a cru que des troubles cognitifs et de nombreuses maladies mentales étaient dus à une activité cérébrale insuffisante. En fait, c'est le contraire : un manque d'inhibition, donc un trop-plein d'excitation neuronale, est à l'origine des troubles.





Avez-vous déjà vécu ce genre de situations ? Quelqu'un s'approche de vous et vous salue amicalement, mais vous ignorez totalement de qui il s'agit ; ou bien, vous essayez de vous concentrer sur ce que vous êtes en train d'écrire, mais vos pensées ne cessent de dériver vers votre prochaine destination de vacances... Comment expliquer ces errements, trous de mémoire ou distractions occasionnels ?

Peut-être votre cerveau n'est-il pas tout à fait réveillé, ou vos cellules grises ne fonctionnent-elles pas à plein régime dès le matin... Associer un manque de performance mentale à une activité cérébrale insuffisante semble naturel, mais se révèle trompeur. Un excès d'activité peut avoir les mêmes conséquences.

Les neuroscientifiques eux-mêmes ont longtemps pensé qu'un manque d'activité dans certaines régions cérébrales provoquait des troubles cognitifs comme l'inattention ou les pertes de mémoire. Pour traiter ces problèmes, il aurait donc fallu stimuler le cerveau pour rétablir ces fonctions.

INDISPENSABLE INHIBITION CÉRÉBRALE

Pourtant, des études scientifiques récentes réalisées auprès de patients atteints de maladies neurologiques ou psychiatriques prouvent que c'est souvent le contraire qui se produit : les mécanismes d'inhibition neuronale – qui diminuent ou bloquent l'activité des neurones – ne fonctionnent plus correctement. Surtout dans des régions comme le cortex préfrontal, impliqué dans les processus de planification, de raisonnement et d'attention, et l'hippocampe, notamment en charge des processus de mémorisation. Moins inhibés, les neurones de ces réseaux déchargeraient de façon excessive et incontrôlée.

Prenons le cas extrême d'une crise d'épilepsie. Brusquement, dans une région du cerveau, de nombreux neurones « se surexcitent » en même temps. Avec des conséquences parfois dramatiques : crampes musculaires, spasmes, convulsions, voire perte de conscience. Les médicaments antiépileptiques agissent de deux façons, soit en renforçant les connexions inhibitrices entre les cellules nerveuses de façon à éviter que les influx nerveux se propagent davantage, soit en atténuant l'excitation

neuronale par le blocage de canaux ioniques dans la membrane cellulaire.

Cet exemple démontre ce que les neuroscientifiques savent aujourd'hui : le fonctionnement normal du cerveau repose sur une interaction finement régulée de signaux excitateurs et inhibiteurs qui circulent à travers les réseaux de neurones. Les cellules nerveuses communiquent entre elles en sécrétant des molécules de signalisation, appelées neurotransmetteurs, qui se fixent sur des récepteurs d'autres cellules nerveuses. Dans le neurone cible, cette liaison provoque l'ouverture ou la fermeture de canaux membranaires à travers lesquels s'écoulent des ions, de sorte que les courants et la tension électriques de la membrane neuronale augmentent ou diminuent. Alors peuvent naître (ou pas) ce que l'on nomme des potentiels d'action (des différences de potentiel électrique membranaire), qui à leur tour déclenchent une onde d'excitation le long des prolongements du neurone ; si l'excitation est suffisamment intense, elle provoque la sécrétion de neurotransmetteurs, qui, ainsi de suite, excitent ou inhibent d'autres cellules nerveuses.

LE GABA, UN FREIN NEURONAL

Le signal inhibiteur dominant du cerveau dépend d'un neurotransmetteur : l'acide gamma-aminobutyrique, ou GABA. En se fixant sur ses récepteurs neuronaux, cette molécule diminue le potentiel membranaire de sorte qu'il est plus difficile pour des potentiels d'action d'apparaître. Le neurone cible est alors moins excité, c'est-à-dire inhibé (voir l'encadré page ci-contre).

“

Un excès ou un manque d'activité cérébrale est néfaste pour l'attention et la mémoire ; une régulation précise est nécessaire pour un fonctionnement optimal du cerveau

EN BREF

● **Quand notre cerveau ne semble pas fonctionner correctement, nous pensons souvent qu'il est trop peu actif. Les scientifiques croyaient aussi que de nombreuses maladies psychiatriques et neurologiques étaient liées à un défaut d'activité cérébrale.**

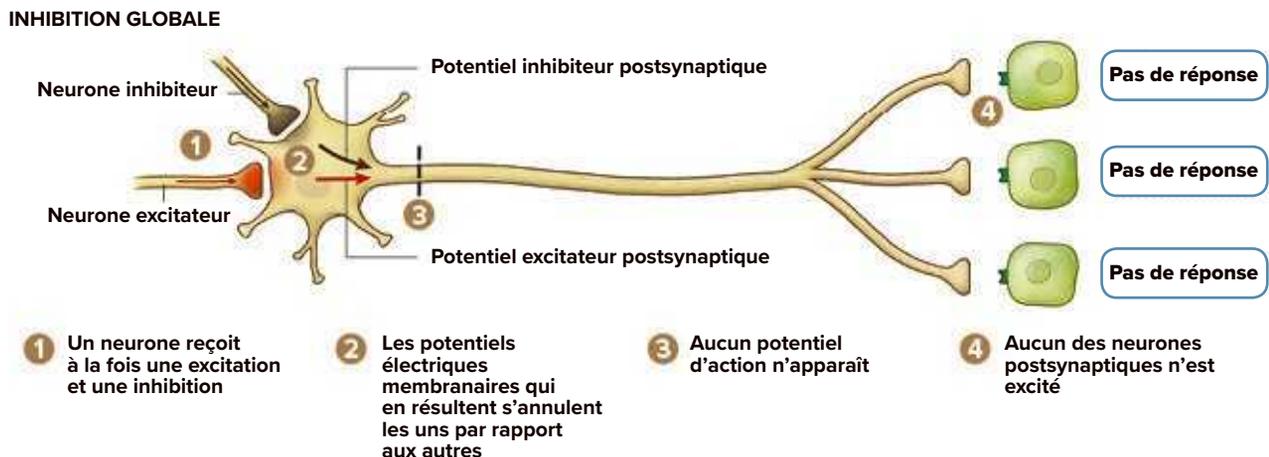
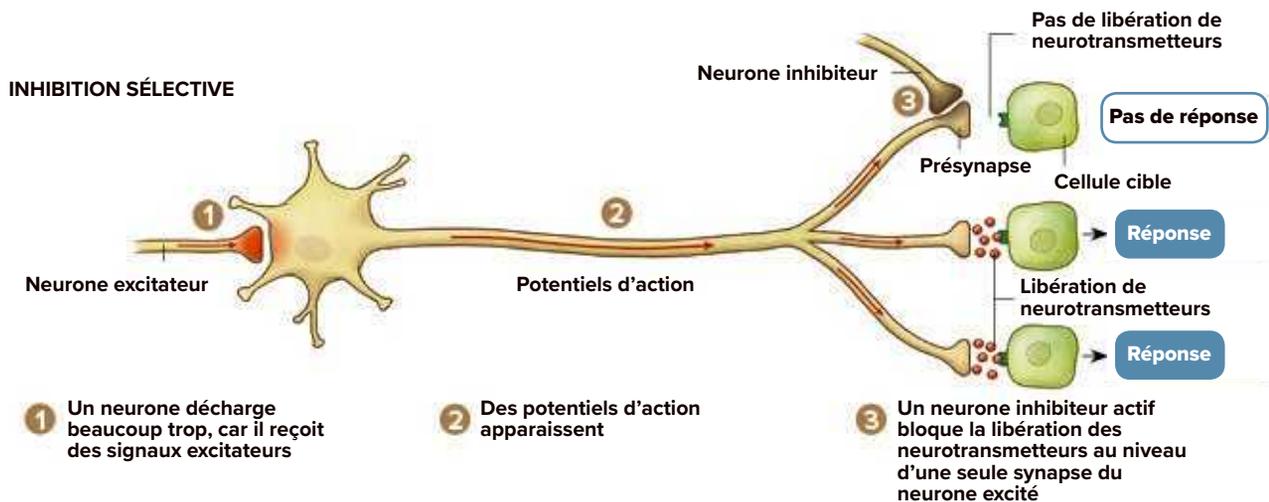
● **Toutefois, aujourd'hui, ils découvrent en fait qu'un manque d'inhibition, provoquant une surexcitation cérébrale, engendre des troubles cognitifs, comme l'inattention et des pertes de mémoire, ainsi que des maladies mentales.**

● **Peut-on traiter cette surexcitation ? Des études préliminaires ont montré que des antiépileptiques, qui inhibent les neurones, seraient bénéfiques pour notre santé mentale.**

COMMENT LES NEURONES S'INHIBENT MUTUELLEMENT

Dans le système nerveux, il existe des neurones inhibiteurs et excitateurs, qui sécrètent respectivement des neurotransmetteurs diminuant ou augmentant le potentiel membranaire de la cellule cible. De sorte que cette dernière s'active plus ou moins facilement (et émet ou pas des potentiels d'action), selon les signaux inhibiteurs et excitateurs qu'elle reçoit. De nombreux neurones sont ainsi reliés entre eux et forment des réseaux. On parle d'inhibition sélective

(*en haut*) quand un neurone inhibiteur s'amarre à une extrémité présynaptique de l'axone (le prolongement où naissent les potentiels d'action) d'un neurone excité. Dans ce cas, une seule cellule cible est inhibée. Et l'on parle d'inhibition globale (*en bas*) quand un neurone reçoit à la fois des signaux inhibiteurs et excitateurs et que le cumul ne permet pas l'apparition de potentiels d'action. Dans ce cas, aucun des neurones cibles n'est activé.



•• L'inhibition neuronale empêche non seulement les crises d'épilepsie, mais joue aussi un rôle clé dans le fonctionnement normal de l'ensemble du cerveau. Par exemple, elle module les réactions des neurones afin qu'ils ne déchargent pas n'importe comment ni n'importe quand, et réagissent correctement aux stimuli qu'ils reçoivent. En outre, les cellules inhibitrices (qui sécrètent le GABA) coordonnent l'activité de larges réseaux de neurones, parfois très éloignés les uns des autres. Ce qui permet, notamment, de regrouper des régions cérébrales distinctes afin qu'elles collaborent de façon synchrone et coordonnée à une tâche spécifique.

Que se passe-t-il quand ce frein neuronal ne fonctionne pas correctement ? D'après différentes expériences sur des animaux ainsi que des études réalisées sur le cerveau de personnes décédées, ses défaillances semblent en cause dans de nombreuses maladies psychiatriques et neurologiques, comme la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le déclin cognitif lié à l'âge.

Ainsi, dans les cerveaux humains *post mortem*, les chercheurs ont trouvé, entre autres, des neurones inhibiteurs moins fonctionnels dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (voir l'encadré page ci-contre). Le cortex préfrontal, situé à l'avant du cerveau, intervient dans la coordination des fonctions cognitives complexes et permet notamment de se concentrer, par exemple, sur un livre, un film ou une conversation. Quant à l'hippocampe, situé dans le lobe temporal, il est un important centre de la mémoire ; il nous est indispensable pour nous rappeler certains événements et lieux de notre vie, qu'il s'agisse de ce que nous avons fait lors de notre dernier anniversaire ou de l'endroit où nous avons garé notre voiture ce matin...

TROP D'EXCITATION SERAIT FATAL AUX NEURONES!

En 1992, Peter Liddle, psychiatre à l'université de Nottingham, et ses collègues ont découvert que la schizophrénie est associée à une activité cérébrale... trop intense. Grâce à la tomographie par émission de positons, une technique qui détecte les régions cérébrales sièges d'un métabolisme accru, les chercheurs ont mesuré l'activité du cerveau de trente patients atteints de schizophrénie : leur lobe temporal, en particulier leur hippocampe, était d'autant plus actif que les sujets souffraient d'une perte de contact avec la réalité. Un résultat confirmé maintes fois depuis.

Depuis le début du XXI^e siècle, de nombreuses études, dont celle de la neuroscientifique Reisa Sperling et de son équipe de l'université Harvard



Trop d'excitation serait fatal aux neurones : lorsqu'on surexcite de façon prolongée les neurones d'un hippocampe de souris, ceux-ci finissent par mourir, et l'hippocampe se met à rétrécir

à Cambridge, ont montré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de déclin cognitif ont également un hippocampe hyperactif. Trop d'excitation serait fatal aux neurones, un fait confirmé en 2013 par Scott Schobel, de l'université Columbia à New York, et ses collègues : lorsqu'on surexcite de façon prolongée les neurones d'un hippocampe de souris, ceux-ci finissent par mourir, et l'hippocampe se met à rétrécir.

De nombreux chercheurs ont d'abord supposé que l'hyperactivité de ces régions, cortex préfrontal et hippocampe, était une manière de compenser le déclin de leurs fonctions cognitives et mentales. Ce n'était pas si simple... D'autres études ont bien vite montré que les troubles de l'attention et de la mémoire correspondent aussi à une activité électrique non maîtrisée. L'idée est que nous ne pouvons nous concentrer sur quelque chose que si des neurones particuliers de notre cortex frontal réagissent exclusivement à certains stimuli, et non à d'autres. Il faut filtrer l'information pour la comprendre. De même pour les phénomènes liés à la mémoire : il ne faut pas tout garder en mémoire, mais uniquement ce qui est pertinent en fonction des situations vécues. Cette sélectivité n'est possible que si l'hippocampe répond de façon équilibrée aux stimuli extérieurs ; si les mécanismes d'inhibition neuronale ne fonctionnent plus correctement, les neurones de l'hippocampe s'activent même pour des stimuli insignifiants. Imaginez que, lors d'un cours important à l'université, vous soyez aussi attentif à une mouche qui vole dans le coin de la salle qu'à ce que dit l'enseignant. Vous auriez toutes les chances d'échouer à vos examens.

S'il en fallait une preuve, en voici une : en 2014, le psychiatre Jason Tregellas et son équipe, de l'université du Colorado à Denver, ont examiné la mémoire et l'attention de patients schizophrènes et ont montré que plus l'activité de leur hippocampe était intense, moins les sujets étaient performants aux tests. Le lien de causalité devait encore être démontré, et c'est ce que nous avons fait avec mes collègues de l'université de Nottingham, au Royaume-Uni. Nous avons injecté, soit dans le cortex préfrontal, soit dans l'hippocampe de rats, une molécule qui bloque les récepteurs du neurotransmetteur inhibiteur GABA. Puis nous avons implanté de fines électrodes dans la région concernée pour y mesurer l'activité neuronale. Nous avons alors observé que les cellules nerveuses étaient effectivement désinhibées par la molécule bloquante. Les neurones émettaient de plus en plus de rafales de potentiels d'action. Or on sait que de telles salves jouent un rôle particulier dans la transmission du signal neuronal parce qu'elles ont plus de chances de déclencher une réponse du neurone cible que des décharges isolées.

SE CONCENTRER, C'EST FAIRE LE SILENCE DANS SON CERVEAU

Vient ensuite un fait très intéressant : Marie Pezze, dans notre équipe, a découvert qu'une baisse d'inhibition du cortex préfrontal perturbe réellement l'attention des rats. Pour ce faire, elle les a placés face à un mur percé de cinq ouvertures. Dès qu'une lumière s'allumait dans l'un des trous pendant une demi-seconde, les animaux devaient y introduire leur museau. Et afin qu'ils réagissent correctement et vite, on avait placé derrière les orifices un morceau de sucre. Or les rats au cortex préfrontal désinhibé par la molécule bloquante (dont l'effet, rappelons-le, est d'augmenter le niveau d'excitation globale du cortex préfrontal et de l'hippocampe) ont commis beaucoup plus d'erreurs que les rats non traités. Soit ils rataient le flash, soit ils se dirigeaient vers la mauvaise ouverture.

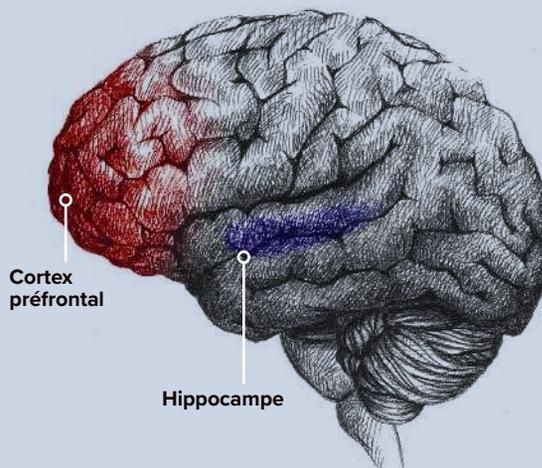
Un excès d'activité du cortex préfrontal ou de l'hippocampe nuit par conséquent à la mémorisation et à la concentration. Mais il ne faudrait pas croire qu'il suffit d'abaisser l'activité de ces zones cérébrales pour que leurs capacités soient optimales : si ces zones ne sont pas assez actives, tout s'effondre aussi. Ainsi, une puissante inhibition du cortex préfrontal, ou des lésions de cette zone, provoquent des troubles de l'attention similaires. Pour le bon fonctionnement du cerveau, un niveau intermédiaire d'activation et d'inhibition est la clé.

Voilà qui nous éclaire sur le fonctionnement de notre mémoire. Imaginez que vous deviez reconnaître un lieu donné. Si, traversant une ville inconnue, vous vous retrouvez à la gare où vous êtes arrivé deux heures plus tôt, des neurones particuliers de votre hippocampe – appelés cellules de lieu – s'activent lorsque vous vous trouvez devant la gare. De façon générale, chacune des cellules de lieu de votre hippocampe est active lorsque vous occupez une position précise dans l'espace, et l'ensemble de ces cellules de lieu forme ainsi une carte neuronale du monde extérieur. Mais vous comprenez bien alors que si diverses cellules de lieux s'enflamment de façon incontrôlable – par exemple, parce que les mécanismes d'inhibition neuronale sont perturbés –, vous ne pouvez plus savoir où vous êtes.

Stephanie McGarrity, de notre équipe, a mis ce phénomène en évidence avec des rats en 2017.

UNE RÉACTION D'EXCITATION EN CHAÎNE DANS LE CERVEAU

De nombreuses maladies mentales sont liées à une inhibition neuronale inadéquate du cortex préfrontal et de l'hippocampe, qui sont alors « surexcités ». Il s'agit notamment de la schizophrénie, de la maladie d'Alzheimer, des troubles autistiques, de la dépression et des troubles bipolaires. Ces deux régions du cerveau sont reliées entre elles, mais aussi à de nombreuses autres zones cérébrales, qui, par conséquent, sont également surstimulées et fonctionnent probablement de manière incorrecte. Ce qui expliquerait certains des symptômes de ces maladies.





Les médicaments utilisés contre l'épilepsie, qui inhibent les neurones surexcités, seraient une piste de traitement intéressante

Elle a placé les rongeurs dans un bassin rempli d'eau dans lequel ils devaient nager à la recherche d'une plateforme où ils pouvaient prendre pied, laquelle était légèrement cachée sous la surface de l'eau. Les rats pouvaient mémoriser l'emplacement de la plateforme en se repérant d'après des symboles visuels affichés sur les parois du bassin. Après chaque premier essai en début de journée, les rats devaient donc se souvenir de l'emplacement de la terre ferme aux tentatives suivantes. Un peu comme nous devons nous souvenir de l'endroit où nous avons garé notre voiture chaque matin pour la retrouver rapidement le soir après la journée de travail.

Résultat : les animaux dont on avait désinhibé l'hippocampe avec des bloquants des récepteurs GABA ont eu de grandes difficultés à retrouver le nouvel emplacement de la plateforme aux essais suivants de la journée. De même que les rats dont l'hippocampe avait été détruit par injection d'une toxine.

MÉMOIRE, ATTENTION, FLEXIBILITÉ MENTALE

Nous avons réalisé une autre observation remarquable : les animaux dont l'hippocampe avait été désinhibé présentaient également des troubles de l'attention face au mur à cinq trappes. Et ce, même si l'hippocampe ne contribue pas directement à la fonction cognitive associée. En effet, des lésions de l'hippocampe n'affectent en général pas la performance de divers animaux dans ce test ou d'autres du même genre. Mais il est probable qu'un hippocampe trop actif interfère avec l'activité du cortex préfrontal pendant qu'il contrôle l'attention, car ces deux régions sont étroitement liées dans le cerveau.

Une hyperactivité des neurones préfrontaux peut nuire de la même façon à d'autres

aptitudes cognitives, comme l'ont découvert le neuroscientifique comportemental Stan Floresco et son équipe, de l'université British Columbia à Vancouver. Notamment, à la mémoire de travail, qui nous permet de garder à l'esprit pendant une période brève plusieurs informations nécessaires à la réalisation d'une tâche en temps réel (par exemple, retenir les dix chiffres d'un numéro de téléphone, le temps de le composer). C'est aussi le cas de la flexibilité mentale, faculté essentielle pour adapter son comportement à une nouvelle situation – par exemple, quand un Français doit conduire à gauche sur la route, au Royaume-Uni. Floresco et ses collègues ont aussi montré que la désinhibition du cortex préfrontal interfère négativement avec la mémoire spatiale.

Tout cela nous amène donc à une inévitable question : comment combattre un excès d'activité, ou plutôt un défaut d'inhibition neuronale ? Car ne l'oublions pas, il y a souvent des troubles mentaux à la clé. De ce point de vue, les médicaments utilisés contre l'épilepsie représentent une piste intéressante car ils ont habituellement peu d'effet sur les neurones normalement actifs, mais freinent plutôt ceux qui ont tendance à s'emballer.

UN REMÈDE CONTRE LA DÉSINHIBITION ?

Pour explorer le potentiel thérapeutique des antiépileptiques, la neuroscientifique Michela Gallagher et ses collègues, de l'université Johns Hopkins à Baltimore, ont administré un de ces composés, le lévétiracétam, à des rats âgés présentant des troubles de la mémoire. Ils ont alors constaté une réduction de l'activité neuronale dans leur hippocampe, et une amélioration de leurs capacités mnésiques. Des premiers résultats, obtenus sur quelques personnes âgées, pointent dans la même direction. Les chercheurs ont par conséquent lancé un essai clinique de grande ampleur afin de déterminer si cet antiépileptique ralentit le déclin mnésique des individus aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer.

En attendant les conclusions de cette étude, une idée semble se préciser : dans notre cerveau, excitation et inhibition doivent s'équilibrer pour que soit possible un fonctionnement cognitif optimal. Ces résultats ne vont pas dans le sens des techniques actuelles d'« amélioration cognitive », comme le proposent certains médicaments ou la stimulation magnétique transcrânienne. La surstimulation du cerveau n'est pas toujours une bonne chose. Comme souvent dans la vie, il s'agit de trouver le juste milieu. ●

Bibliographie

T. Bast et al., Cognitive deficits caused by prefrontal and hippocampal neural disinhibition, *British Journal of Pharmacology*, vol. 174, pp. 3211-3225, 2017.

R. P. Haberman et al., Targeting neural hyperactivity as a treatment to stem progression of late-onset Alzheimer's disease, *Neurotherapeutics*, vol. 14, pp. 662-676, 2017.

S. McGarrity et al., Hippocampal neural disinhibition causes attentional and memory deficits, *Cerebral Cortex*, vol. 27, pp. 4447-4462, 2017.

M. Pezze et al., Too little or too much: Hypoactivation and disinhibition of prefrontal cortex cause attentional deficits, *Journal of Neuroscience*, vol. 34, pp. 7931-7946, 2014.