

NEUROSCIENCES & comportements

© Cerveau & Psycho - N° 24

Les aliments du cerveau

Ingrid KIEFER

Ceux qui souffrent de troubles de la concentration devraient peut-être s'interroger sur leurs habitudes alimentaires plutôt que sur leur niveau de stress ou de surmenage. En effet, notre alimentation n'influence pas seulement notre santé et notre bien-être, mais également nos capacités cognitives.

Nombre de chercheurs se préoccupent aujourd'hui d'identifier les constituants des aliments qui jouent un rôle, à court ou à long terme, sur la mémoire, l'apprentissage et la vigilance. Si nos connaissances sur le sujet sont encore fragmentaires, de nombreuses données indiquent qu'une alimentation adaptée au rythme quotidien et aux besoins du cerveau aide à exprimer pleinement son potentiel intellectuel.

C'est au cours des premiers stades de la vie, *in utero*, puis pendant les premières semaines après la naissance et enfin au cours de la petite enfance, que le cerveau est le plus sensible aux apports alimentaires. Ses besoins énergétiques sont particulièrement importants durant la croissance et il faut qu'un nombre suffisant de « briques élémentaires » servant à le constituer, en particulier les protéines et certaines graisses, soit disponible pour que les membranes des cellules nerveuses et la couche isolante de leurs prolongements, la myéline, se forment correctement.



Du sucre pour la concentration

En conséquence, si la mère se nourrit de façon équilibrée pendant la grossesse et l'allaitement, elle fournit à son enfant tout ce dont il a besoin. Si, au contraire, elle est sous-alimentée ou si son alimentation n'est pas équilibrée, l'embryon et le nourrisson en souffriront ; une alimentation carencée au cours des premières années de la vie réduira le quotient intellectuel. Quant au cerveau adulte, il « travaille » énormément et a besoin de ressources importantes. En effet, pour que les centaines de milliards de neurones restent activables à tout instant, chacun d'eux doit maintenir en activité de nombreuses pompes ioniques, qui consomment de l'énergie. Ainsi, le cerveau consomme 20 pour cent de l'énergie totale de l'organisme, alors qu'il ne pèse que deux pour cent du poids corporel. Chaque jour, il « brûle » 120 grammes de glucose pur... En outre, il ne peut pas faire de réserves d'énergie sous forme de sucres. En conséquence, il doit sans cesse être approvisionné par le sang qui lui délivre des sucres directement utilisables. Pour cette raison, la glycémie sanguine est déterminante pour nos performances intellectuelles. Si elle fléchit un tant soit peu, notre concentration s'effrite. Mais une hausse trop importante est également contre-productive : on a montré qu'une concentration sanguine de glucose trop élevée perturberait les capacités mentales. Une glycémie stable et modérée apparaît ainsi comme la meilleure condition d'une bonne activité intellectuelle. Pour y parvenir, il faut absorber des sucres en quantité suffisante : les bonbons, les

barres énergétiques, le miel, les sirops et les sucreries apportent rapidement de l'énergie. Il est conseillé d'en manger lorsque la glycémie est basse, par exemple chez les diabétiques, mais aussi après des efforts physiques intenses.

Attention toutefois : ces sucres ne stimulent l'organisme que pendant des durées assez brèves. Le pancréas, alerté par l'augmentation de glycémie, sécrète rapidement davantage d'insuline, ce qui accélère l'absorption et le stockage du glucose dans le foie, les muscles et le tissu adipeux. Après un repas, la glycémie augmente dans un premier temps, mais décroît dans la demi-heure qui suit, pour passer sous niveau initial : c'est pourquoi on se sent fatigué... Les sucres lents augmentent la glycémie plus lentement que le glucose. Ils servent notamment à ralentir l'absorption du glucose. C'est le cas des produits à base de farine complète, des pâtes, des légumes secs, des légumes frais et des fruits peu sucrés, telles les pommes, qui maintiennent la glycémie constante sur de longues durées, fournissant les conditions optimales pour des efforts mentaux prolongés.

Lorsque le glucose vient à manquer de façon prolongée, par exemple lors d'un jeûne de plusieurs jours, le cerveau commence à utiliser des substances nommées cétones, produites à partir des graisses stockées. Mais pour pouvoir en tirer parti, le cerveau doit d'abord synthétiser les enzymes qui permettront de les dégrader. Cela cause des phases de fatigue accrue, qui expliquent pourquoi les personnes qui jeûnent se plaignent temporairement de baisses de concentration et de maux de tête. Il n'est guère recommandé de jeûner dans des périodes où un effort intellectuel important est requis.

L'apport en oxygène est tout aussi important que l'apport en sucres, car aucun autre organe n'a autant besoin d'oxygène que le cerveau. Quelque 40 pour cent de l'apport corporel en oxygène sont utilisés par les cellules cérébrales ! On sait pourquoi : il est impossible de brûler le glucose sans oxygène. Il est donc nécessaire de bien aérer sa chambre pour pratiquer des activités cérébrales - un fait bien connu, mais souvent négligé. L'hémoglobine qui transporte l'oxygène avec l'aide du fer est également indispensable. C'est pourquoi une carence en fer se traduit, non seulement par une pâleur, mais aussi par une sensation de fatigue, des troubles de la concentration et de la mémoire.

De l'oxygène et du fer pour la mémoire

Les spécialistes de la nutrition soulignent souvent l'importance du fer dans l'alimentation des enfants. Plusieurs équipes se sont penchées sur cette question et ont conclu que les carences en fer entraînent un retard dans l'apprentissage de la lecture, des mathématiques et de l'expression orale. Quant aux carences persistantes, elles altèrent le développement cérébral, avec des conséquences parfois irréversibles. Les adultes aussi peuvent présenter des déficits cognitifs en cas de manque de fer : aux carences persistantes, elles altèrent le développement cérébral, avec des conséquences parfois irréversibles. Les adultes aussi peuvent présenter des déficits cognitifs en cas de manque de fer : des jeunes femmes anémiques (présentant une carence en fer) obtenaient des résultats anormalement faibles dans divers tests cognitifs, mais amélioraient leurs performances après seulement 16 semaines d'une alimentation riche en fer. Le corps humain assimile bien plus facilement le fer d'origine animale que le fer d'origine végétale. C'est pourquoi les végétariens encourent des risques d'anémie s'ils ne prennent pas de précautions quant à leur alimentation. La dose minimale de fer à absorber chaque jour est de l'ordre de 10 à 12 milligrammes : pour atteindre ce seuil, il faut consommer des graines oléagineuses, de la levure et des légumes secs (*voir le tableau ci-dessous*). Il faut aussi augmenter sa dose d'aliments contenant de la vitamine C, car elle facilite l'assimilation du fer par l'organisme.

Outre le fer, le cerveau a besoin d'un apport régulier en acides aminés, les constituants des protéines. Huit des 20 acides aminés sont « essentiels », ce qui signifie que le corps ne peut les produire et doit les trouver dans l'alimentation, le plus souvent sous forme de protéines.

Lors de la digestion, les protéines sont dégradées en acides aminés qui peuvent être utilisés pour la fabrication de nouvelles protéines, par exemple des enzymes, des molécules de transport, des éléments structuraux, des anticorps et des hormones indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Qui plus est, les acides aminés sont les matériaux de construction essentiels à la synthèse des neuromédiateurs, eux-mêmes indispensables à la communication des neurones. Par exemple, nous avons besoin de phénylalanine et de tyrosine pour la synthèse des neuromédiateurs excitateurs que sont l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Le neuromédiateur acétylcholine, nécessaire notamment à la formation et au rappel des souvenirs, est synthétisé à partir de choline que le corps puise dans l'alimentation, mais peut aussi produire à partir d'autres acides aminés : la serine et la méthionine.

Un autre acide aminé essentiel est le tryptophane, principal matériau de synthèse du neurotransmetteur sérotonine. La sérotonine joue un rôle essentiel dans l'équilibre mental et le bien-être, ce qui explique qu'un manque de tryptophane conduit à la dépression. Certaines études ont suggéré qu'une alimentation pauvre en tryptophane se traduirait par une baisse de la concentration et de la mémoire. En tout cas, mieux vaut ingérer des aliments contenant du tryptophane que de la sérotonine, car cette dernière est arrêtée par un filtre à l'entrée du cerveau (la barrière hémato-encéphalique) et n'y pénètre donc pas. Pourtant, on la trouve pour ainsi dire « prête à la consommation » dans les bananes, les noix et les tomates... mais elle est inutilisable sous cette forme.

Poisson et huile de noix : bien-être et vivacité mentale

Chez les personnes en bonne santé vivant dans les pays industrialisés, les carences en acides aminés sont extrêmement rares, et les compléments alimentaires, par exemple sous forme de poudre d'acides aminés, ne sont conseillés que dans des cas très particuliers. Les études révèlent cependant que des repas légers à haute teneur en acides aminés augmentent la vigilance et l'attention. Les produits laitiers à faible teneur en matière grasse, les légumes secs, les poissons et la viande sans graisse sont des sources idéales d'acides aminés. Ils augmentent la concentration de sérotonine dans le cerveau, améliorant ainsi l'humeur, surtout lorsqu'ils sont associés à des sucres. Une grillade de poissons avec jardinière de légumes serait ainsi un repas idéal avant une après-midi de travail acharné.

Votre cerveau mange-t-il à sa faim ?

Avec cette « liste d'aliments pour le cerveau » vous pouvez vérifier si votre cerveau reçoit bien tous les nutriments nécessaires en quantité suffisante. Chaque cercle correspond à une portion. À la fin de la semaine, vous devriez avoir fait une croix dans chacun. Les quantités sont conçues de façon à contenir tous les vitamines et sels minéraux en quantité recommandée.

Type d'aliment	Quantité	Portion						
		1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour	7 ^e jour
Liquide	1/4 de litre d'eau, eau minérale ou thé sans sucre	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
Céréales	Au choix : 30 grammes de pain complet 30 grammes de flocons de céréale 125 grammes de pâtes, riz ou céréales cuites	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
Légumes et fruits	Au choix : 125 grammes de légumes crus ou cuits 1/8 litre de jus de légumes 1 fruit de taille moyenne 125 grammes de baies 1/8 litre de jus de fruit	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
Produits laitiers	Au choix : 50 grammes de fromage 1/4 de litre de lait ou de produits laitiers, de préférence à faible teneur en matières grasses	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○
Noix et graines	15 grammes de noix	○	○	○	○	○	○	○
Huiles végétales	1 cuillère à soupe	○	○	○	○	○	○	○
Légumineuses	Au choix : 125 grammes de légumes secs 100 grammes de tofu 1/4 de litre de lait de soja				○ ○ ○ ○			
Viande	100 grammes de viande pauvre en graisse ou de volaille (sans la peau)				○ ○ ○			
Poisson	100 grammes de poisson				○ ○			



À la différence des acides aminés, les graisses ont plutôt mauvaise réputation. Bien qu'elles constituent une source d'énergie importante pour le corps humain, les graisses animales telles que le saindoux et les aliments frits ne sont pas des « nourritures pour cerveau », et sont même à éviter. Elles contiennent surtout des acides gras saturés et des acides gras insaturés dits trans, qui

augmentent les uns et les autres la concentration du « mauvais » cholestérol, le cholestérol LDL. C'est pourquoi il faut bien différencier les acides gras insaturés dits cis, qui remplissent d'importantes fonctions dans le corps et en particulier le cerveau. Comme toutes les vitamines, ces acides gras sont essentiels pour l'homme. C'est notamment le cas des acides gras oméga-3, longues molécules plusieurs fois insaturées (en de nombreux points de la molécule, les atomes de carbone sont reliés par des liaisons doubles et non simples) que l'on trouve en grande quantité dans la chair du poisson. On en trouve des concentrations particulièrement élevées dans les poissons des mers froides tels que le maquereau, le thon, le hareng et le saumon.

Ces acides gras oméga-3 agissent sur le développement cérébral dès la vie *in utero*. Selon une étude publiée en février 2007 par des chercheurs britanniques et américains, le développement linguistique moyen des enfants âgés de huit ans dont les mères ont consommé plus que 340 grammes de poisson par semaine pendant leur grossesse, serait plus avancé que celui des autres enfants du même âge.

Les acides gras insaturés sont d'une part des éléments constitutifs importants des membranes neuronales et de la myéline, et ils protègent aussi contre l'athérosclérose et les accidents vasculaires cérébraux. Les statistiques font apparaître que le fait de consommer du poisson une fois par jour pendant un mois diminue le risque d'infarctus cérébral. Seule ombre au tableau : le poisson est parfois contaminé par les métaux lourds qui polluent les mers. Les huiles de lin, de colza, de soja et de noix représentent alors de bons substituts. Elles contiennent d'importantes quantités d'acide alpha linoléique ; cet oméga-3 est plus court que les acides gras contenus dans les graisses de poisson, mais l'organisme peut le convertir en oméga-3 à chaîne longue, s'il en absorbe de grandes quantités. Attention cependant à ne pas trop chauffer ces huiles, car à température élevée, leurs acides gras sont convertis en forme trans, qui provoquent des troubles de l'apprentissage chez les animaux de laboratoire.

Bien évidemment, les vitamines, les minéraux et les éléments à l'état de traces sont également précieux, voire indispensables, pour le cerveau. Certains, tels le potassium, le sodium et le calcium, sont indispensables au bon fonctionnement des neurones. Ils participent également, en tant que cofacteurs ou de coenzymes, à de nombreuses réactions métaboliques telles que la production des neuromédiateurs. Sur la base de nombreuses études concernant des enfants et adolescents souffrant d'une carence en vitamines, un complément alimentaire approprié était susceptible d'augmenter leur quotient intellectuel. Soulignons toutefois que les enfants ne souffrant pas de carence ne deviennent pas plus intelligents avec un supplément de vitamines ! La vitamine B1 permet l'utilisation du glucose par l'organisme : même une légère carence - en cas de fréquentation trop systématique des fast-foods, par exemple - entraîne fatigue, dépression, et fragilisation de la mémoire et de la concentration.



Les nourritures cérébrales

La plupart des constituants d'une alimentation saine et équilibrée sont bons pour le cerveau. Toutefois, certains sont meilleurs que d'autres : l'avoine, par exemple, peut être considérée comme l'aliment cérébral idéal. Riche en vitamine B, en magnésium, en différents acides aminés faisant office de précurseurs pour la synthèse de neurotransmetteurs, elle contient en outre des sucres lents qui apportent une énergie constante au cerveau. Les noix occupent aussi le peloton de tête des aliments bons pour cerveau. Elles contiennent beaucoup de vitamines B, de nombreux acides gras insaturés. Absorbées avec modération, elles renforcent la concentration et la mémoire.

Il est aussi important de boire régulièrement que de bien s'alimenter. Il suffit d'une légère déshydratation pour altérer les capacités cognitives. En effet, quand l'irrigation sanguine et l'approvisionnement en nutriments diminuent, des signes de fatigue et des maux de tête apparaissent. Des études ont mis en évidence une diminution des capacités de mémoire à court terme : les réactions du sujet

se font plus lentes, il comprend moins bien les relations complexes dans le monde qui l'entoure. Les meilleures boissons pour le cerveau sont l'eau et les infusions non sucrées à base d'herbes et de fruits.

Quatre moments pour réapprovisionner son cerveau

Pour être alerte, le cerveau a besoin d'être approvisionné en temps et en heure. L'estomac ne doit être ni vide, ni trop rempli. L'importance du petit-déjeuner est désormais avérée. Les enfants prenant un petit-déjeuner sont plus performants à l'école que leurs camarades qui n'en prennent pas.

Si le petit-déjeuner est riche en céréales, et donc en sucres lents, il peut assurer une bonne capacité mentale pendant toute la matinée. Les sucres lents doivent être complétés par des protéines. Le petit-déjeuner idéal est donc constitué - et pas seulement pour les enfants - de céréales, de préférence complètes, et/ou de fruits ainsi que d'un produit laitier, source de protéines. Le muesli et le pain complet avec du fromage blanc ou du fromage sec, sont bien adaptés.

Quelques petites « piqûres d'énergie » au bon moment évitent ou réduisent les baisses de performance. Des petits en-cas entre les repas, qui garantissent une glycémie constante, sont donc bienvenus pour une alimentation optimale du cerveau. Un snack contenant des sucres et des protéines, qui apporte en plus des vitamines et des sels minéraux, augmente l'endurance dans la matinée : par exemple un morceau de fruit avec du yaourt ou du fromage blanc ; du pain complet avec de la charcuterie à faible teneur en matières grasses ou un fromage maigre a le même effet. Le seul fait de mâcher augmente déjà les capacités mentales. Les sujets qui mâchaient un chewing-gum sans sucre parvenaient mieux à mémoriser et à restituer des mots que les sujets témoins qui ne mâchaient rien. Les chercheurs supposent que le fait de mâcher augmente l'irrigation sanguine de régions cérébrales qui sont notamment importantes pour la mémoire.

Pour les épreuves requérant une attention accrue pendant un temps relativement court, le mieux est de prendre un en-cas riche en protéines un peu avant. La collation optimale dans ces situations est un yaourt ou un sandwich au thon. Cependant, il est déconseillé de consommer du glucose juste avant un examen, sauf si ce dernier ne dure pas plus de 20 minutes. Des tâches longues demandant de la concentration requièrent des sucres lents, des protéines, de la vitamine B1, du magnésium et les acides aminés tyrosine et tryptophane. Là encore, un sandwich au pain complet est recommandé, à combiner avec des légumes et des fruits. Les produits laitiers, le poisson et la viande apportent les bons acides aminés. Cependant il faut faire attention à boire suffisamment. Ce n'est que dans cette condition que les nutriments atteignent vraiment le cerveau en quantité suffisante.

Un repas léger, suffisamment riche en protéines et contenant beaucoup de vitamines et de sels minéraux, est idéal pour le repas de midi. Le niveau de performance cognitive reste élevé, et vous ne vous exposez pas à un risque d'assoupissement ni à une baisse de forme après le déjeuner. Le poisson, le poulet ou la pintade rôtis avec des légumes et de la salade sont conseillés. Pour bien préparer les enfants pour le sport de l'après-midi ou les devoirs, le mieux est un goûter riche en sucres : fruits, barre de muesli ou sandwich au pain complet.

Enfin, pour bien terminer la journée et favoriser un sommeil réparateur, il faut un dîner approprié. En la matière, la sobriété est une règle d'or. On évitera les excitants comme le café, et l'on optera pour des plats à base de riz, de pâtes ou de semoule. Sans peser sur l'estomac, ils fournissent l'énergie nécessaire à la synthèse de sérotonine (effet relaxant) et de l'hormone du sommeil, la mélatonine. La synthèse de ces deux substances requiert du tryptophane : les aliments riches en tryptophane raccourcissent ainsi la durée d'endormissement. Le meilleur concentré de tryptophane est encore une recette de grand-mère : un bol de lait chaud avec du miel.

Aliments pour le cerveau

De nombreux aliments influent sur les performances de notre cerveau. Voici les plus importants. Les nutriments en couleur peuvent être considérés comme particulièrement bénéfiques pour le cerveau.



Composant	Fonction	Présence dans les aliments
Sucres	Apportent du glucose qui fournit de l'énergie	Céréales complètes, fruits (surtout les pommes), légumes
Liquides	Indispensables à la circulation et au transport des nutriments	Eau, eau minérale, infusions non sucrées d'herbes et de fruits
Caféine, en quantité modérée	Dilate les vaisseaux dans le cerveau, augmente les capacités de concentration et de mémorisation	Café, thé noir et thé vert
Fer	Transporte l'oxygène	Viandes rouges, graines de potiron sésame, farine de soja, millet, graines de pin, germe de blé, aneth, persil, levure, flocons d'avoine, épinard, cresson, lentilles, germes de soja, flageolets
Calcium	Transmission de l'excitation neuronale	Lait et produits laitiers, figues, sésame, germes de soja, légumineuses, noix, céréales complètes, germes de blé, flocons d'avoine, brocoli, cresson, légumes verts, persil
Magnésium	Intervient dans les processus fournissant de l'énergie	Produits céréaliers, noix, fruits secs, graines de citrouille
Zinc	Cofacteur pour nombre d'enzymes, important pour la concentration et la mémoire	Germes de blé, pavot, sésame, graines de citrouille, viande, œufs, lait, fromage, carottes, pain complet, pommes de terre
Phénylalanine / tyrosine	Brique pour la synthèse de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la dopamine. Important pour la vigilance et la concentration	Poisson (thon, truite), viande, produits laitiers, germes de soja, fromage blanc, cacahuètes, germes de blé, amandes
Tryptophane	Constituant pour la synthèse de la sérotonine (facteur de bien-être) et de la mélatonine, (aide à la relaxation et à l'endormissement)	Fromage, germes de soja, cacahuètes non salées, noix de cachou, lentilles, œufs, viande, poisson, flocons d'avoine, blé, riz nature et basmati
Serine, méthionine	Constituant pour la synthèse de l'acétylcholine, indispensable pour l'apprentissage et la mémoire	Poisson, viande de dinde, viande de poulet, germes de soja, viande de bœuf, noix de cajou, germes de blé, brocoli, petits pois, épinard, pain complet, riz
Lécithine	Contient de la choline (précurseur de l'acétylcholine), important pour la mémoire et la biosynthèse des membranes	Jaune d'œuf, levure, soja, viande, poisson
Vitamine B1 (thiamine)	Coenzyme, métabolisme des neuromédiateurs	Céréales complètes (par exemple avoine, épeautre), flocons d'avoine, germes de blé, graines de tournesols, légumes secs, noix, viande de porc
Acides gras insaturés	Composants des membranes cellulaires	Poisson, noix, épinard, huile de germes de maïs, d'arachide, de chardon, de soja
Acides gras oméga-3	Composants des membranes cellulaires, anti-inflammatoires	Poisson, en particulier les poissons des mers froides

*D'après
Ingrid KIEFER, psychologue de la santé.
Elle enseigne la médecine sociale à l'Université de Vienne
et dirige le Centre de l'alimentation et de la Santé autrichienne*

NEUROSCIENCES & comportements

d'après "La Recherche", n° 410, 2007

La pensée aux commandes

Miguel Nicolelis

est professeur au centre de neuro-ingénierie de l'université Duke, en Caroline du Nord.

Il enseigne également à l'École polytechnique fédérale de Lausanne, ainsi qu'à l'Institut international de Natal, au Brésil.

Cet article a été traduit de l'américain par Denis Griesmar, et adapté par la rédaction de *La Recherche*.

Signal. Pensez-y, la machine le fera : grâce à des microélectrodes implantées dans leur cerveau, des primates contrôlent des ordinateurs ou des robots sans un geste.

EN DEUX MOTS - Une série d'expériences réalisées depuis une dizaine d'années montrent que l'activité des neurones responsables de la commande des mouvements volontaires chez les vertébrés peut être enregistrée par des microélectrodes. Celles-ci sont utilisées pour émettre des signaux électriques qui, après un traitement par des algorithmes de calcul, servent, par exemple, à commander le déplacement de bras robotisés. À terme, cette technologie aiderait les personnes paralysées, ou amputées, à recouvrer l'usage de leurs membres.

Imaginez un monde où l'on pourrait utiliser un ordinateur, conduire une voiture ou communiquer avec d'autres personnes rien qu'en y pensant. Merveilleuse sensation que de pouvoir traduire ses pensées de manière instantanée, et rigoureusement exacte, pour effectuer les tâches de la vie quotidienne. Pure science-fiction ? Peut-être pas.

Depuis une dizaine d'années, une série d'expériences montrent que l'activité neuronale responsable des mouvements volontaires peut être enregistrée par des dispositifs implantés dans le cerveau. Dénommés « interfaces cerveau-machine », ces dispositifs ont déjà permis à des animaux, et même tout récemment à des êtres humains, de commander le mouvement d'un bras artificiel par la seule force de leurs pensées. À terme, cette technologie pourrait modifier de façon radicale la manière dont nous interagissons avec notre environnement. Elle aiderait aussi les personnes paralysées, amputées, ou souffrant de graves maladies neurologiques à recouvrer une certaine autonomie.

Son principe repose sur une série de découvertes réalisées depuis une quarantaine d'années. En 1966 notamment, Edward Evarts et ses collègues, de l'Institut national pour la santé, dans le Maryland, étudiaient l'activité électrique du cortex moteur chez des macaques [1]. Chez les mammifères, cette couche épaisse de quelques millimètres entoure certaines parties des hémisphères cérébraux. Et elle est impliquée dans la plupart des mouvements volontaires.

Mesure d'activité

Les deux neurophysiologistes ont mesuré l'activité de neurones, un à un, au moyen d'électrodes auxquelles les cellules étaient connectées. À leur grand étonnement, ils ont enregistré un signal juste avant que les macaques [1] ne se mettent en mouvement. Le cortex moteur est donc actif même quand les animaux sont immobiles.

Quelques années plus tard, Apostolos Georgopoulos, de l'université Johns Hopkins, faisait une autre découverte surprenante. Il observait que l'activité électrique de certains neurones du cortex moteur fournissait des indications très précises sur la direction du mouvement que les macaques s'apprétaient à effectuer. Cette activité était par exemple maximale lorsqu'ils levaient le bras dans une direction donnée. Elle diminuait à mesure que le bras s'écartait de cette direction. Georgopoulos a même constaté que l'activité neuronale était directement proportionnelle au cosinus de l'angle formé par cette direction et la trajectoire du mouvement.



Nouvelles prothèses

Autant de résultats qui ont fait dire à Edward Schmidt, lui aussi de l'Institut national pour la santé, que l'activité neuronale du cortex moteur pourrait servir un jour à actionner le mouvement de prothèses d'un genre nouveau. Et permettrait ainsi aux personnes paralysées de recouvrer un certain usage de leurs membres [2]. Une idée séduisante. Mais sur le papier, estimait alors la communauté des neurologues. Il est vrai que les expériences de Everts, et Georgopoulos et d'autres chercheurs étaient effectuées chaque fois sur un seul neurone. Les moyens techniques disponibles à l'époque ne permettaient pas d'enregistrer en temps réel l'activité électrique de plusieurs cellules nerveuses, et ce dans différentes zones du cortex moteur. Or, les expériences indiquaient que la mobilité des macaques - et *a fortiori* si les mouvements qu'ils effectuaient étaient complexes - résultait de l'activité simultanée d'un ensemble de neurones.



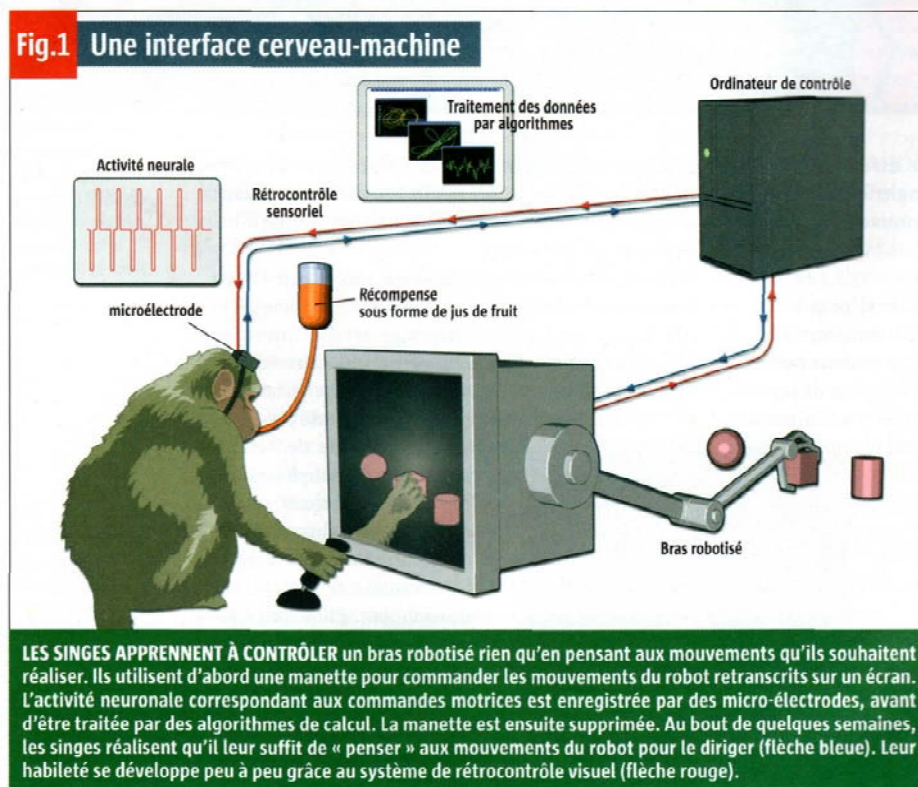
Une quinzaine d'années plus tard, des progrès dans le domaine de l'électrophysiologie ont changé la donne. En 1995, John Chapin, alors à l'université de Hahnemann à Philadelphie et moi-même avons mis au point un dispositif permettant de tester plus avant l'idée de Schmidt [3]. Il est composé de plusieurs dizaines d'électrodes d'acier recouvertes de Téflon. Beaucoup plus souples que les électrodes classiques, celles-ci ne causent plus de dommages aux neurones lorsque les animaux se mettent en mouvement. Elles sont également plus fines - 50 micromètres de diamètre environ. En outre, leurs pointes, plus larges, empêchent les composés cellulaires de s'entasser aux extrémités. Dans les électrodes utilisées jusqu'à présent pour mesurer l'activité électrique des neurones, des amas de molécules finissaient en effet par bloquer la propagation du courant. Au point qu'elles ne fonctionnaient plus au bout de quelques heures.

Avec notre dispositif, nous avons mesuré l'activité simultanée d'une quarantaine de neurones du système senso-moteur du rat, l'équivalent du cortex moteur chez les primates. Depuis les microélectrodes greffées dans le cerveau de l'animal, un signal est transmis vers un ordinateur par l'intermédiaire d'un câble électrique. L'ordinateur amplifie, filtre et analyse ces signaux. L'activité neuronale correspondant à un mouvement précis chez le rat a ainsi été enregistrée. En particulier lorsque celui-ci est entraîné à appuyer avec ses pattes avant sur une barre, qui elle-même actionne un mécanisme délivrant de l'eau. Dans une deuxième série d'expériences, les électrodes sont connectées au mécanisme permettant au rat de s'abreuver. La barre, en revanche, ne permettait plus de l'actionner. Le rat appuyait dessus, encore et encore, sans obtenir sa « récompense ».

Bras robotisé

Toutefois, au bout d'un moment, de l'eau était délivrée alors que le rat avait cessé d'appuyer. Il ne le savait pas, mais les électrodes venaient d'enregistrer le signal neuronal qui correspondait à la commande du mouvement de pression sur la barre lorsque celle-ci fonctionnait encore. Après quelques heures, il ne tentait même plus de presser la barre. Il avait réalisé qu'il lui suffisait de «

penser » au mouvement pression pour obtenir de l'eau ! Cette démonstration a été réalisée en 1999 [4]. Un résultat très encourageant qui nous a poussés à tester notre dispositif sur des singes, cette fois, dont le cerveau est assez similaire à celui des êtres humains. L'objectif était plus ambitieux. Il s'agissait d'enregistrer l'activité des neurones du cortex moteur qui résultait de mouvements complexes - en trois dimensions et de tenter de traduire cette activité en un signal qui contrôlerait le déplacement d'un bras robotisé. Les singes ont d'abord été entraînés à pratiquer différents types de jeux. Par exemple, ils ont appris à déplacer une manette, soit vers la gauche, soit vers la droite. Devant eux : un moniteur où un point lumineux apparaissait d'un côté ou de l'autre de l'écran. Si les singes déplaçaient la manette dans la direction qui correspondait au point lumineux, on leur donnait un jus de fruits. Nous avons constaté qu'ils y parvenaient rapidement. Un autre jeu, plus difficile, consistait à diriger, à l'aide de cette manette, un bras robotisé muni d'une pince. Le bras servait lui-même à déplacer de petits objets. Pour ne pas les effrayer, ce bras était caché de la vue des singes. Mais ils suivaient et vérifiaient son mouvement sur un écran. Là encore, chaque succès était aussitôt récompensé par un jus de fruits. Pendant toute la durée de l'apprentissage, nous avons enregistré l'activité des neurones grâce à des électrodes implantées par chirurgie dans le cerveau des singes - plus précisément dans les régions frontale et pariétale du cortex moteur. Ces zones du cortex sont impliquées dans la commande des mouvements volontaires, mais, aussi dans la représentation spatiale des objets environnants. Les tests ont été effectués pour différents groupe de cellules, dont le nombre variait entre une centaine et près de cinq cents.



Le signal électrique émis par ces neurones a ensuite été traité par une série d'algorithmes de calcul. L'objectif était d'en extraire les informations qui correspondaient aux différentes séquences de mouvements effectués par le bras biologique des singes. Une gageure... Car il fallait identifier les signaux spécifiques à la position du poignet, à la force de préhension, à la vitesse de déplacement, etc. Et tous ces paramètres, dont les valeurs variaient en permanence, devaient être calculés en temps réel. Les modèles mathématiques étaient ainsi affinés à mesure que nos singes se familiarisaient avec ces jeux. En 2003, nous - et les singes - étions fin prêts à démarrer la phase cruciale de l'expérience [5]. Les microélectrodes implantées dans le cortex moteur ont été connectées au bras robotisé. Et le manche, que les singes avaient si bien appris à manier, a été supprimé. Pour jouer et obtenir leur récompense, ils devaient désormais imaginer le type de mouvements nécessaires pour déplacer le bras robotisé. En somme, interagir avec le dispositif afin de « traduire » leurs pensées en mouvements bien réels qu'ils contrôleraient en les suivant sur l'écran. Au début, les mouvements du robot étaient maladroits, désorganisés. Mais les singes ont peu à peu appris à les ajuster. Au bout de quelques semaines, ils étaient devenus assez habiles pour saisir des objets à l'aide du bras robotisé. Ils ont ainsi réalisé qu'ils pouvaient jouer à toute une série de jeux et gagner leur récompense sans faire aucun mouvement. Comme s'ils avaient acquis un troisième bras. Les neurones du cortex moteur ont-ils changé de fonction pour commander le mouvement bras robotisé ? Ou ces neurones ont-ils dédoublé leur fonction afin de contrôler à la fois le bras biologique et le bras artificiel ? C'est manifestement la seconde hypothèse qui est la bonne. Car l'usage de ce troisième bras ne diminue en rien la faculté des singes à se servir de leurs membres biologiques. Nous avons même testé le fait qu'ils pouvaient utiliser leurs trois bras simultanément pour

effectuer des tâches différentes.

Habilité et plasticité

Ces expériences suggèrent que l'utilisation répétée du dispositif conduit à une réorganisation fonctionnelle du cerveau. Une plasticité, autrement dit, qui permet aux singes d'utiliser le bras robotisé comme s'il faisait partie de leur propre corps. Dans nos expériences, cette perception est rendue possible, et s'affine, grâce au système de rétroaction visuelle: l'écran de contrôle sur lequel les singes suivent le mouvement du bras robotisé. Ce processus d'assimilation se produirait chaque fois que le cerveau, celui des singes comme celui des humains, commande de façon chronique le mouvement d'un outil. C'est par un tel processus, d'ailleurs, que l'habileté à manier toutes sortes d'instruments semble s'acquérir. Et que les joueurs de tennis, les violonistes, ou encore les chirurgiens peuvent, au fil du temps, devenir aussi performants dans l'exercice de leurs professions. Grâce à une pratique répétée et à la plasticité du cerveau, raquettes, violons et autres pinces chirurgicales s'intégreraient en fait dans les représentations corporelles cérébrales. Au point que ces objets finiraient par être traités comme n'importe quelle autre partie du corps, un peu comme si une partie complémentaire était ajoutée au bras. Mais revenons aux travaux sur les interfaces cerveau-machine et en particulier à la question qui les motive depuis le début: les êtres pourraient-ils utiliser ces interfaces pour commander le mouvement d'objets par la seule force de leurs pensées? Des tests cliniques réalisés dès 2003 sur plusieurs personnes atteintes de la maladie de Parkinson le suggèrent. Nous avons choisi ces patients car des implants émettant du courant électrique avaient déjà été introduits dans leur cerveau dans le cadre d'autres essais cliniques sur le traitement de leur maladie, et pouvaient ainsi servir à nos propres recherches. Sans aller jusqu'à la phase d'apprentissage et d'essai, nous avons montré qu'il était possible d'enregistrer l'activité des neurones responsables de la motricité de la main par le biais d'une trentaine d'électrodes implantées dans le cortex moteur.



D'autres laboratoires ont depuis reproduit et étendu nos expériences en testant différents types d'interfaces entre le cerveau et des machines. Ces interfaces diffèrent par le nombre d'électrodes, leur type, leur emplacement dans le cortex moteur et les algorithmes de calcul. À ce jour, les interfaces cerveau-machine mises au point avec la collaboration de notre toire sont utilisées à l'hôpital syro-libanais de São Paulo, au Brésil, pour effectuer des essais cliniques à grande échelle. Ils étudient la possibilité d'utiliser des interfaces cerveau-machine afin que des patients gravement paralysés recouvrent l'usage de certains de leurs membres. Ces expériences dureront probablement plusieurs années. Car aussi sensationnels que soient les résultats obtenus sur des rats, des singes, et plus récemment sur des êtres humains, ces interfaces ne sont pas mûres pour sortir des laboratoires. De nombreux obstacles restent à surmonter pour que des solutions thérapeutiques profitent à des personnes handicapées.

Technologie sans fil

En premier lieu, les microcircuits doivent fournir des enregistrements stables sur le long terme - au moins plusieurs années. Or, on ne connaît pas encore leur durée de vie exacte à partir du moment où ils sont greffés sur le cortex moteur des patients. En outre, les risques d'infection liés à l'acte chirurgical, ainsi qu'au passage des câbles à travers la calotte crânienne augmentent avec le temps. Depuis une dizaine d'années, des méthodes non « invasives » ont certes été développées. Elles consistent à enregistrer l'activité du cortex moteur par un électroencéphalogramme placé sur le crâne des sujets. Mais les tissus qui entourent le cortex atténuent les signaux, qui perdent beaucoup en résolution. Avec cette technique, les patients ne peuvent contrôler que des mouvements très simples. Ils doivent se concentrer fortement sur la tâche à accomplir, et la phase d'apprentissage dure particulièrement longtemps. Dans le futur proche, les méthodes invasives restent donc privilégiées. Toutefois, pour qu'elles soient moins difficiles à supporter par les patients, nous envisageons de fabriquer des microélectrodes qui ne seraient plus greffées à la surface du cortex, mais implantées directement.

Une technologie sans fil transmettrait les signaux à des machines pour en commander le mouvement. Un autre aspect en cours d'évaluation concerne la possibilité de connecter des électrodes à un plus grand nombre de neurones. Pour contrôler une gamme de mouvements complexes, il semble en effet nécessaire d'enregistrer l'activité de plusieurs milliers de cellules nerveuses réparties dans différentes zones du cerveau. Pour la traiter, des algorithmes de calcul plus performants devront donc également être mis au point. Mais les recherches devront se concentrer sur la manière de stimuler davantage la plasticité cérébrale. Jusqu'à présent, dans les expériences, ce phénomène est uniquement induit par rétrocontrôle visuel. Pour que les sujets commandent des mouvements très précis - se saisir d'une tasse à café à l'aide d'un bras artificiel par exemple -, d'autres boucles de contrôle sont nécessaires. Un pas important à franchir sera d'incorporer différents types de capteurs (de position, sur la force de pression, etc.) sur le bras artificiel lui-même. Ces capteurs transmettraient alors au cerveau de nombreuses informations sur l'environnement propre et les propriétés dynamiques du robot. Et grâce à la plasticité cérébrale le patient ne tarderait pas à ressentir le robot comme s'il faisait partie de son propre corps.



[1] E. Evarts,
J. Neurophysiol.,
29, 1011, 1966.

[2] E. Schmidt, *Ann.*
Biomed. Eng., 8, 339, 1980.

[3] M. Nicolelis *et al.*,
Science, 168, 1353, 1995.

[4] J. Chapin *et al.*,
Nat. Neurosci., 2, 644,
670, 1999.

[5] J. Carmenara *et al.*,
PLOS Biology, 1, 2, 2003.



d'après "La Recherche", n° 410, 2007

Neurones neufs à l'âge adulte

Pierre-Marie Lledo

est directeur de recherche au CNRS et dirige l'unité « perception et mémoire » à l'Institut Pasteur

pmllledo@pasteur.fr

Gilles Gheusi

est maître de conférences à l'université Paris-XIII.

gheusi@leec.univ.paris13.fr

Cellules souches. Notre stock de neurones n'est pas constitué une fois pour toutes à la naissance ! De nouveaux neurones apparaissent constamment dans notre cerveau.

EN DEUX MOTS Évoquée il y a plus d'un demi-siècle, l'idée de la formation de nouveaux neurones dans le cerveau adulte des mammifères a longtemps été considérée comme hérétique. Mais en 1992, la découverte de cellules souches neurales change la donne. Depuis, deux zones de production de neurones ont été identifiées. Les neurobiologistes s'interrogent maintenant sur leur rôle dans le cerveau sain -où l'ampleur de la neurogenèse est corrélée à certains phénomènes de mémorisation- mais aussi dans le cerveau lésé.

"Des neurones se forment-ils dans le cerveau des mammifères adultes?" Ainsi le biologiste Joseph Altman titrait-il, en 1962, un article publié dans la revue *Science*. Ses observations lui laissaient en effet penser que de nouveaux neurones proliféraient dans le cerveau de rats adultes [1]. Presque une hérésie! À l'époque, la neurobiologie était en effet ancrée dans la certitude que le cerveau adulte était dépourvu de toute potentialité régénératrice. Il n'est, dès lors, pas surprenant que ses confrères se soient empressés d'oublier la suggestion d'Altman. Il fallut attendre les années 1980 pour que l'hypothèse de l'existence d'une neurogenèse chez l'adulte soulève un regain d'intérêt avant de s'affirmer, dans la décennie suivante, comme l'un des thèmes majeurs des neurosciences modernes. Aujourd'hui, on élucide peu à peu les mécanismes qui la régissent. Reste à comprendre son rôle, aussi bien dans un cerveau sain que dans un cerveau malade. Paradoxalement, c'est le formidable essor des neurosciences au début du XX^e siècle qui empêcha ensuite, pendant plusieurs dizaines d'années, la communauté des neurobiologistes d'accepter l'existence d'une neurogenèse chez l'adulte. Et ce, pour des raisons d'ordre épistémologique, conceptuel et technique.

Les éléments épistémologiques tiennent beaucoup à l'influence considérable des écrits du neurobiologiste espagnol Santiago Ramón y Cajal, prix Nobel en 1906. Ses travaux le conduisirent en effet à émettre nombre de postulats fondamentaux concernant la morphologie du système nerveux. Or, parmi ces postulats, figurait en bonne place celui selon lequel le cerveau adulte est un organe dépourvu de capacités de régénérescence : les réseaux neuronaux peuvent s'y réorganiser, de nouvelles connexions entre neurones s'y établir, mais il n'y a pas d'apparition de nouveaux neurones. L'immense influence de Ramón y Cajal dans le développement des neurosciences modernes érigea, jusqu'à une date récente, cet énoncé en dogme.

Conserver les souvenirs

Sur le plan conceptuel, comment comprendre que le cerveau puisse, grâce à ses neurones, conserver des souvenirs pendant toute la vie, si les neurones en question se renouvelaient en permanence ? Autre objection : dans un système aussi complexe que le cerveau, comment imaginer que le remplacement de certains éléments ait lieu sans perturber le fonctionnement de l'ensemble?

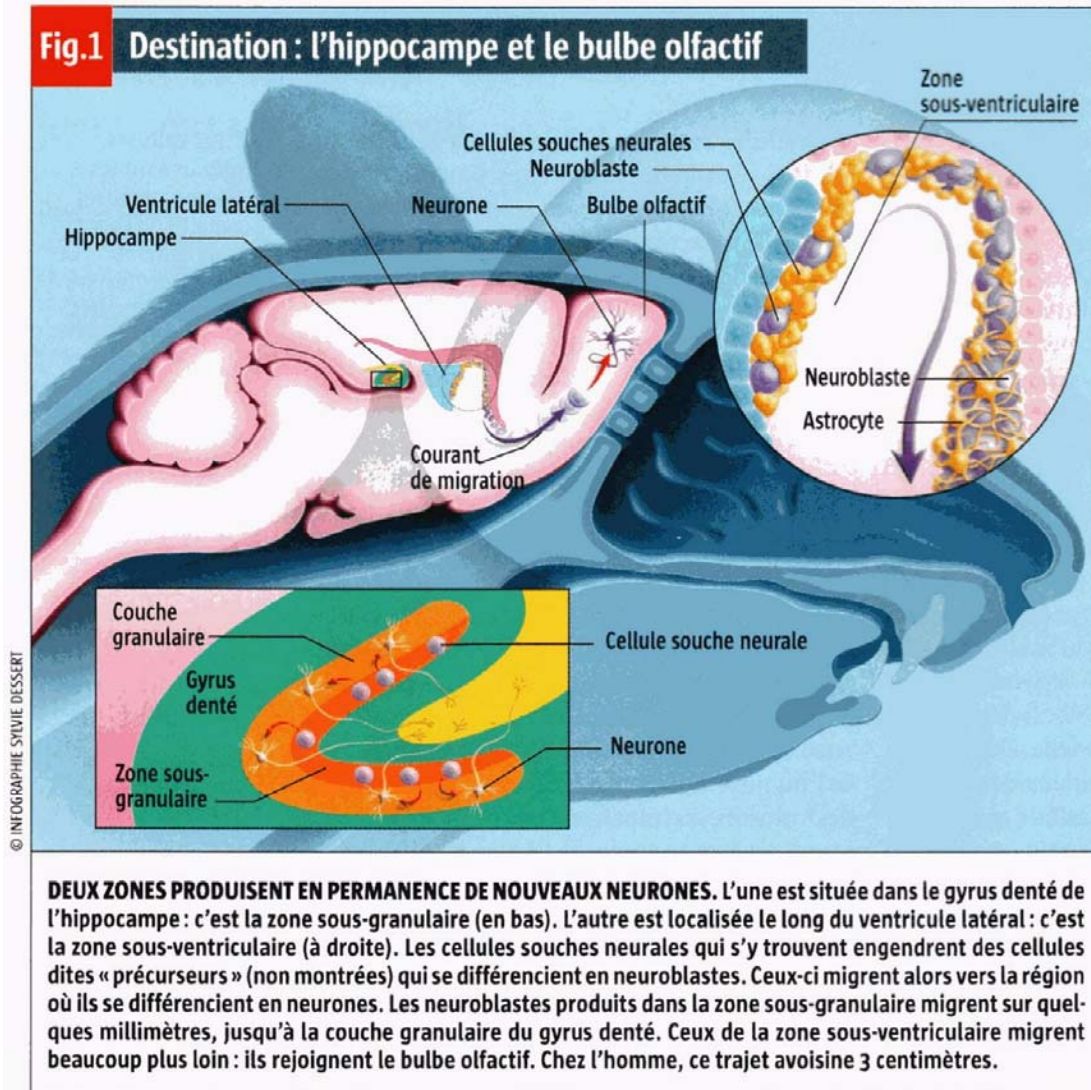
Deux régions cérébrales fournissent en permanence de nouveaux neurones

Sur le plan technique enfin, les neurobiologistes ont longtemps manqué de critères morphologiques tangibles attestant de la nature des cellules observées dans le cerveau. Les cellules en division qu'Ezra Allen, biologiste de Cold Spring Harbor, décrit en 1912 autour des ventricules latéraux de rats albinos adultes, étaient-elles des neurones ou des cellules gliales* ? Nul n'était en mesure de répondre. Dans les années 1960, Joseph Altman se heurta au même problème lorsqu'il rapporta l'existence de cellules en division dans la zone sous-ventriculaire, ainsi que dans une zone de l'hippocampe appelée gyrus denté. Au début des années 1980, Michael Kaplan, de l'université de Boston, réalisa une série d'études qui, toutes, confirmaient les premiers travaux d'Altman [3]. Toutefois, le scepticisme ambiant persista en dépit de la précision de ses quantifications, et de la diversité des tissus observés. Ces réticences tiennent beaucoup à l'entrée en scène dans ce domaine de Pasko Rakic, de l'université Yale. Au cours d'une conférence donnée en 1984, P. Rakic ne réfuta pas l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau adulte, du moins chez les rongeurs. En revanche, la quantité de neurones néoformés étant extrêmement faible, il lui déniait une quelconque signification fonctionnelle. L'année suivante, il se livra à un examen minutieux de cerveaux de macaques. À ses yeux, aucune cellule en division ne présentait de critères morphologiques permettant sans ambiguïté de la qualifier de neurone [4]. La publication de cette étude renforça les convictions des sceptiques, et mit un frein aux travaux visant à rendre compte de l'existence d'une neurogenèse chez les mammifères adultes.



Mais en 1992, Brent Reynolds et Samuel Weiss, alors à l'université de Calgary, mirent en évidence des cellules souches au sein du cerveau de souris adultes. Ces cellules souches pouvaient se différencier soit en neurones, soit en astrocytes [5]. Cette découverte apporta un soutien considérable à l'hypothèse d'une neurogenèse adulte. Dans les années qui suivirent, des progrès techniques - par exemple la découverte de molécules permettant de distinguer les neurones des astrocytes - donnèrent un nouveau souffle aux recherches dans ce domaine. Et aujourd'hui, preuve est faite que des processus de neurogenèse existent dans le cerveau des mammifères adultes, homme compris [6]. Deux régions cérébrales fournissent en permanence de nouveaux neurones: la zone sous-ventriculaire, située sur les parois des ventricules latéraux et la zone sous-granulaire, localisée dans le gyrus denté de l'hippocampe (fig. 1). Ces deux zones sont appelées des « niches » germinatives. Emprunté à l'écologie, le terme n'est pas anodin. Il signale en effet combien l'architecture et l'organisation de ces zones conditionnent leur capacité germinative. C'est, par exemple, grâce au micro-environnement moléculaire et cellulaire qu'elles y trouvent que les cellules souches gardent leur capacité à se diviser de façon asymétrique, en donnant d'une part une nouvelle cellule souche, d'autre part une cellule, appelée précurseur, vouée à se différencier. Et c'est également ce micro-environnement qui induit la différenciation des précurseurs, cette fois en cellules appelées neuroblastes, à l'origine des neurones. Point crucial, les neuroblastes ne se différencient pas au sein de la zone germinative: ceux produits dans la zone sous-ventriculaire migrent vers le bulbe olfactif, tandis que ceux produits dans la zone sous-granulaire du gyrus denté migrent dans une autre région de ce même gyrus [fig. 1]. Une fois parvenus à destination, ces neuroblastes se différencient en sous-types de neurones différents : les premiers évoluent, pour la plupart, en neurones dits « GABAergiques », tandis que les seconds se différencient en neurones dits « glutamatergiques ». À quoi servent ces nouveaux neurones ? Une chose est sûre : les régions

cérébrales concernées par la neurogenèse -autrement dit le bulbe olfactif et l'hippocampe- sont impliquées dans la mémoire et dans l'apprentissage. Tout le problème est de comprendre comment les nouveaux neurones interviennent dans ces processus : est-ce de façon directe ou indirecte? Prenons l'exemple de l'hippocampe. Indubitablement, la neurogenèse y est modulée par l'expérience et l'activité du sujet. Par exemple, chez un rat, elle diminue lorsque l'animal est exposé à un stress tel que l'odeur d'un prédateur, et elle augmente lorsque l'animal a plus d'activité physique [7]. Et chez l'homme, elle s'accroît sous l'effet d'antidépresseurs. Tout aussi indubitablement, les performances mnésiques d'une souris diminuent lorsque la neurogenèse est bloquée [8]. Mais cela démontre-t-il que les nouveaux neurones s'insèrent dans les réseaux chargés de la prise en charge des souvenirs ? Non : on peut, par exemple, tout aussi bien imaginer qu'ils vont renforcer d'autres réseaux facilitant le fonctionnement des premiers...



Stimulation olfactive

Le problème est identique en ce qui concerne le bulbe olfactif. Nos travaux et ceux d'autres équipes soulignent un lien potentiel entre l'ampleur de la neurogenèse bulbaire et les capacités de la mémoire olfactive. Nous avons, par exemple, montré que la capacité des souris à distinguer des odeurs différentes est altérée chez des souris transgéniques, mutées de telle sorte que la migration des neuroblastes soit modifiée [9]. Ou encore, que chez des animaux normaux élevés dans un milieu riche en *stimuli* olfactifs, le nombre de nouveaux neurones dans le bulbe double par rapport aux souris maintenues dans des conditions standard. En parallèle, la mémoire olfactive de ces souris placées dans un environnement enrichi est bien meilleure. Cela démontre-t-il pour autant que ces nouveaux neurones prennent en charge les signaux fournis par les récepteurs olfactifs qui sont régulièrement produits dans la cavité nasale? Comme pour l'hippocampe, on se heurte ici à l'absence de démonstration directe d'un lien de cause à effet. Sans

compter que reste à résoudre une autre question fondamentale : savoir comment les différents aspects de la perception et de la mémoire des odeurs restent conservés dans un système dynamique soumis à l'arrivée constante de nouveaux neurones.

En dépit de ces interrogations, il ne fait aucun doute que les nouveaux neurones jouent un rôle dans le cerveau sain. Dès lors, il était inéluctable que les biologistes s'interrogent sur l'existence et l'impact de la neurogenèse en cas de pathologie cérébrale. Possède-t-elle une fonction réparatrice intrinsèque ? Si oui, pourrait-on en tirer parti comme outil thérapeutique ?

Depuis quelques années, la mise au point de différentes techniques permettant d'induire des lésions variées dans des cerveaux de rongeurs offre un début de réponse quant au déroulement de la neurogenèse dans un cerveau malade. Par exemple, l'équipe de Jeffrey Macklis a mis au point une technique permettant d'induire l'élimination rapide, par photolyse, des neurones du cortex de souris. Chez ces animaux, on observe alors la production de nouveaux neurones dits «pyramidaux» dans le cortex [10]. Pour la plupart, ils semblent provenir de neuroblastes issus de la zone sous-ventriculaire. Et, comme les neurones détruits, ils envoient de longs axones jusqu'à la moelle épinière. Toutefois, bien qu'intéressants, ces résultats ne suffisent pas à prouver que le cerveau mature peut remplacer de façon spécifique les neurones d'une zone donnée. En effet, la technique utilisée présente des limitations les lésions infligées n'atteignent que les neurones pyramidaux, mais n'affectent pas les cellules gliales ni d'autres neurones environnants, comme ce serait le cas avec une lésion « naturelle ».

Mort cellulaire massive

Menée elle aussi chez des rongeurs, une autre étude semble plus concluante. En 2002, Olle Lindvall et ses collaborateurs de l'université de Lund, en Suède, ont provoqué une ischémie cérébrale chez plusieurs rats en bouchant pendant deux heures leur artère cérébrale moyenne. Corollaire de cet arrêt de la circulation sanguine les neurones de la région privée de sang, le striatum, disparaissent quasiment tous. Mais cinq semaines après l'expérience, de nouveaux neurones y apparaissent. Il s'agit de neurones dits « striataux épineux», autrement dit les neurones appropriés à cet endroit du cerveau. Et de nouveau, c'est la zone sous-ventriculaire qui produit le type neuronal désiré [11]. Il semble donc que le cerveau mature soit capable de remplacer certaines catégories de neurones, au moins en cas de mort cellulaire massive.



Ce remplacement cellulaire se ferait essentiellement par recrutement des précurseurs produits dans la zone sous-ventriculaire, attirés par des substances libérées sur le site de la lésion. Aussi intéressant soit-il, l'ensemble de ces résultats doit être considéré avec circonspection sur le plan fonctionnel. D'abord, la proportion de nouveaux neurones reste extrêmement faible eu égard au nombre de neurones disparus. En effet, certains des progéniteurs se différencient en astrocytes plutôt qu'en neurones, et la majorité des quelques neurones produits meurent très rapidement. Pour que la neurogenèse ait un impact fonctionnel chez ces animaux au cerveau lésé, il faudrait donc augmenter la survie cellulaire. Cet obstacle n'est peut-être pas infranchissable : chez des rats soumis à un arrêt général de la circulation cérébrale pendant quelques minutes, l'injection de facteurs de croissance stimule la neurogenèse dans l'hippocampe [12]. Ce procédé ne résout toutefois pas tous les problèmes - il est, par exemple, impératif de circonscrire les effets de ces substances, qui peuvent entraîner une prolifération cellulaire anarchique.

Lésion éloignée

De plus, on constate que la localisation de la dégénérescence influe de manière importante sur le remplacement neuronal : si la lésion est trop éloignée du site de production de neuroblastes, on ne détecte pas d'apparition de nouveaux neurones dans le site lésé. Par exemple, dans les expériences d'ischémies menées par Olle Lindvall, seul le striatum reçoit des progéniteurs. Or, ce n'est pas la seule zone lésée. Le cortex, lui aussi, est atteint. Pourtant, on n'y détecte aucun nouveau neurone.

Cela provient peut-être du fait que la lésion du cortex est une conséquence de la lésion du striatum, et que les mécanismes qui induisent la mort des neurones diffèrent dans ces deux zones [13]. Enfin, la vitesse à laquelle la dégénérescence se produit joue également un rôle dans l'intensité de la neurogenèse réactive. Les études menées chez les rats et les primates ont montré qu'une dégénérescence neuronale massive, provoquée, par exemple, par une ischémie, déclenche un certain accroissement de la neurogenèse. On est donc en droit d'espérer qu'il en est de même chez les patients frappés par une ischémie. Qu'en est-il, en revanche, pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, où la mort des neurones est lente et progressive? Les quelques études menées chez des « modèles » animaux de ces pathologies ne poussent pas à l'optimisme: la production neuronale y est extrêmement faible. De plus, rien n'exclut que la maladie elle-même découle en partie d'une déficience des cellules souches neuronales [13]. Autant de critères qu'il convient de prendre en considération avant d'évoquer de possibles applications thérapeutiques.

* Les **cellules gliales** sont les plus nombreuses cellules du cerveau. Elles comprennent les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales.

[1] J. Altman, *Science*, 135, 1127, 1962.

[2] E. Allen, *J. Comp. Neurol.*, 22, 547, 1912.

[3] M.S. Kaplan et J.W. Hinds, *Science*, 197, 1092, 1977; M.S. Kaplan, *Trends in Neurosciences*, 24, 617, 2001.

[4] P. Rakic et al., *Ann. New York Acad. Sci.*, 457, 193, 1985.

[5] B.A. Reynolds et S. Weiss, *Science*, 255, 1707, 1992.

[6] P.S. Eriksson et al., *Nat. Med.*, 4, 1313, 1998; N. Sanai et al., *Nature*, 427, 740, 2004; M.A. Curtis et al., *Science*, 315, 1243, 2007.

[7] E. Gould et P. Tanapat, *Biol. Psychiatry*, 45, 1472, 1999.

[8] T.J. Shors et al., *Nature*, 410, 372, 2001.

[9] G. Gheusi et al., *PNAS*, 97, 1823, 2000; C. Rochefort et al., *J. Neurosci.*, 22, 1679, 2002.

[10] S.S. Magavi et al., *Nature*, 405, 951, 2000.

[11] A. Arvidsson et al., *Nat. Med.*, 8, 963, 2002.

NEUROSCIENCES & comportements

d'après "La Recherche", n° 410, 2007

Indifférent à la Douleur

Yves Sciam
est journaliste scientifique.

Qu'il reçoive des décharges électriques ou maintienne sa main dans l'eau glacée, Alain Bastien n'a **jamais mal**. La douleur, pourtant qu'il perçoit, lui est **indifférente**.

EN DEUX MOTS I Un neurologue français étudie depuis quelques années un cas très rare d'«asymbolie à la douleur»: à la suite d'un accident, son patient est devenu indifférent à la souffrance physique. Pourtant, les circuits nerveux conduisant l'information douloureuse de ses membres au cerveau sont toujours fonctionnels. Ce cas met en évidence l'importance de la composante émotionnelle de la douleur, dont le siège cérébral commence à être cerné. Il ouvre également des pistes de recherche pour le traitement des douleurs chroniques.

DEUX AIRES CÉRÉBRALES PROFONDES sont responsables de la composante émotionnelle de la douleur: l'insula et le cortex cingulaire antérieur (CCA). Leur lésion provoque une indifférence à la douleur. ©SYLVIEDESSER

Après avoir fixé les électrodes sur le pied d'Alain Bastien, Nicolas Danziger, neurologue à la Pitié-Salpêtrière, à Paris, s'assied derrière sa console. Les décharges électriques, d'intensité croissante, se succèdent. À 30 milliampères, niveau où la douleur devient insupportable pour un patient ordinaire, le médecin interroge: « *Ça va toujours? Vous êtes sûr?* » - réponse affirmative. Le curseur franchit 60 milliampères. Mal à l'aise, N. Danziger intervient à nouveau : « *J'arrête dès que vous me le dites, vous avez bien compris ?* » Alain Bastien fait « oui » de la tête, mais ce n'est qu'à 80 milliampères -une intensité faramineuse-qu'il fait arrêter l'expérience : il est inquiet de voir ses orteils s'écarter de plus en plus à chaque décharge... mais la douleur ne le gêne toujours pas. Cette expérience, présentée dans le documentaire *L'Homme sans douleur*, récemment diffusé sur Arte, n'est pas truquée.

Bastien est atteint d'« asymbolie à la douleur », terme forgé par le neurologue viennois Paul Schilder, ami de Freud et premier à avoir décrit ce trouble en 1929 [1]. Il est totalement indifférent à la douleur, depuis qu'un accident de moto, survenu il y a une vingtaine d'années, a provoqué chez lui plusieurs lésions cérébrales. C'est peu dire que ce type de cas est rare : seuls quelques dizaines d'articles y font référence, et le dernier d'entre eux, signé de trois médecins argentins, date de 1988 [2] ! D'où l'intérêt exceptionnel des observations de N. Danziger. Qu'un cas unique puisse avoir une grande importance théorique ne doit pas surprendre, en matière de neurosciences. Les précédents, en effet, ne manquent pas : les observations réalisées sur l'Américain Phineas Gage, qui survécut en 1848 à la traversée de son crâne par une barre à mine, ont permis de nombreuses avancées sur le rôle des lobes frontaux. Et c'est un patient aphasique* nommé M. Leborgne qui a permis à Paul Broca de localiser la zone cérébrale responsable du langage. « *Un cas exemplaire peut suffire à démontrer un mécanisme ou, du moins, à faire des hypothèses très importantes* », résume N. Danziger.

Trois composantes

L'asymbolie à la douleur, au plan fondamental, illustre le fait que la douleur, qui nous paraît une sensation univoque, contient en fait plusieurs composantes. La première, sensorielle, est faite des informations envoyées au cerveau par les terminaisons nerveuses spécialisées dans la perception douloureuse. Elle implique en particulier les aires somesthésiques* primaires et secondaires. La douleur contient ensuite une composante cognitive faite de ce que le cerveau conscient « comprend » de la douleur et des

conséquences qu'elle implique (danger, altération de l'intégrité corporelle, etc.). Celle-ci mettrait en jeu le cortex préfrontal. La troisième composante, enfin, est moins connue. Il s'agit de la composante affective de la douleur en vertu de laquelle le sujet cherche à éviter la souffrance et à se soustraire à son action : une composante qui intrigue de plus en plus les chercheurs [3].

SPÉCIAL 

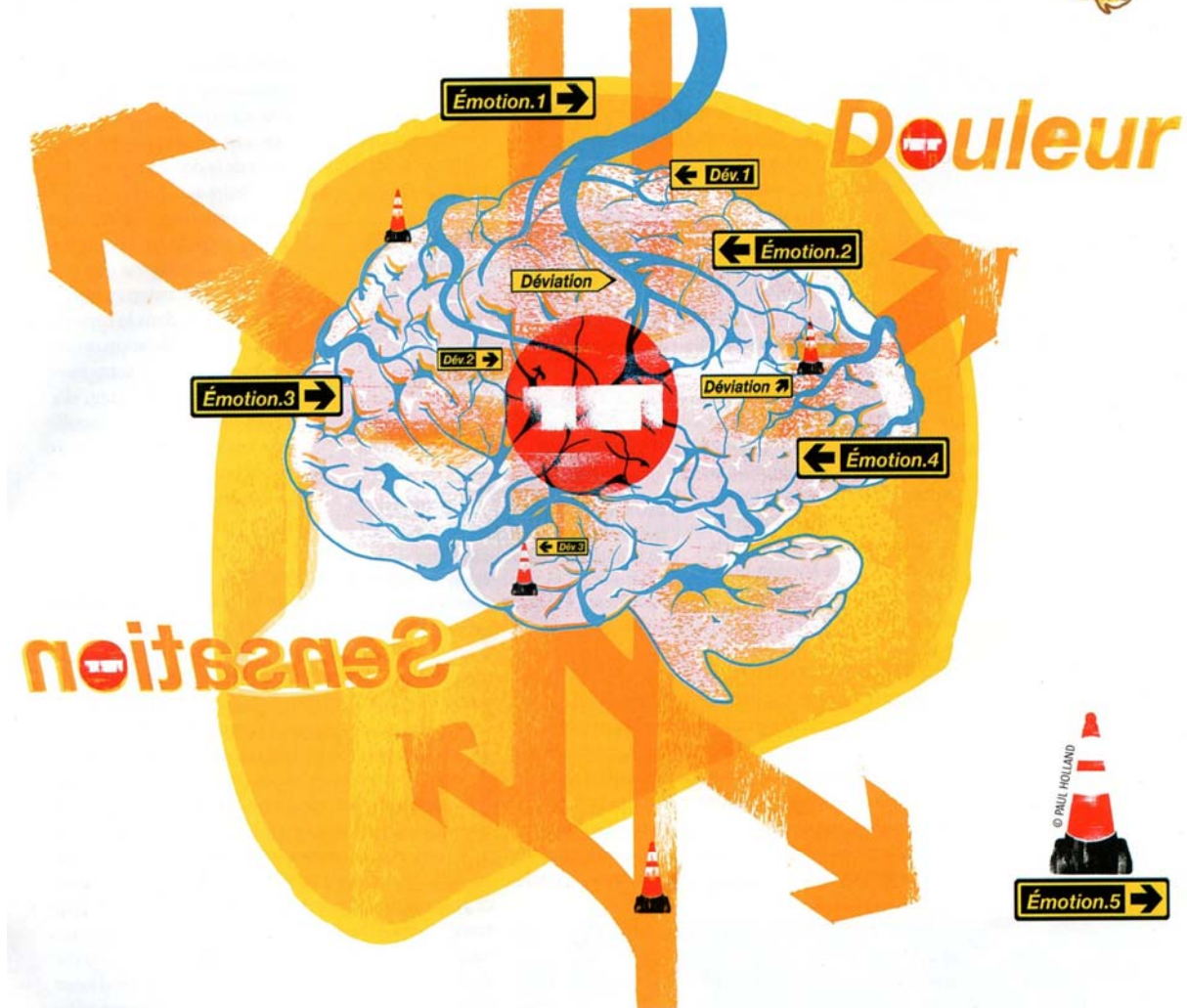
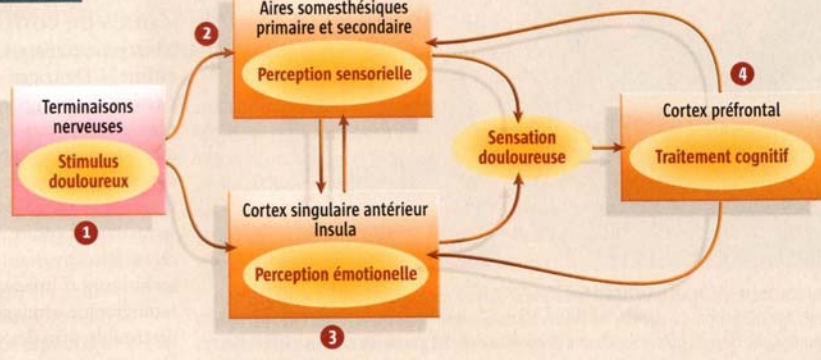
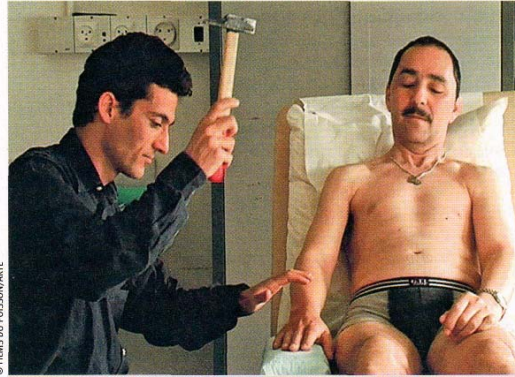


Fig.1 La genèse de la douleur

LORSQU'UN STIMULUS DOULOUREUX est perçu par les terminaisons nerveuses (1), l'information est envoyée vers les aires cérébrales responsables de la perception sensorielle (2) et émotionnelle (3) de la douleur. Nous ressentons alors la douleur. Cette dernière est modulée après son traitement cognitif, réalisé par le cortex préfrontal (4). La pénibilité peut être accrue ou atténuée par la compréhension de la signification de cette souffrance.



C'est elle qui fait défaut à A. Bastien. Il sent donc la douleur mais elle ne lui est pas pénible. Pourvu de terminaisons sensorielles fonctionnelles, A. Bastien peut distinguer des *stimuli* très fins: les yeux bandés, il localise avec précision tout contact avec son corps, et différencie la sensation produite par une aiguille de celle générée par une pointe émoussée. Dans l'expérience des chocs électriques, il perçoit aussi que l'intensité du courant augmente. Mais « *la douleur générée lui est indifférente* », souligne N. Danziger. A. Bastien manifeste en outre une indifférence au danger et aux menaces à l'intégrité corporelle. Ainsi, lorsque l'on approche une aiguille de son œil, il n'abaisse pas sa paupière. Pas plus qu'il ne retire la main lorsqu'un marteau risque de s'abattre sur son doigt. La fonction protectrice de la douleur a disparu.



LE NEUROLOGUE NICOLAS DANZIGER fait mine d'abattre un marteau sur les doigts de son patient, Alain Bastien. Ce dernier ne retirera pas la main : il ne montre aucune réaction face au danger, depuis qu'un accident a provoqué chez lui plusieurs lésions

Douleurs chroniques

Ce dernier point rapproche paradoxalement ce patient des malades douloureux chroniques. Ils éprouvent en permanence des souffrances insupportables et peu sensibles aux traitements habituels - et ce alors que bien souvent les lésions à l'origine de la douleur ont régressé, voire disparu. La douleur, chez eux aussi, a perdu sa fonction de protection de l'intégrité physique, mais par l'excès inverse : sa permanence lui enlève toute utilité biologique. Les neurologues sont souvent démunis devant ces malades. Comment ne pas espérer que l'étude de l'asymbolie, en révélant des mécanismes originaux ou des aires cérébrales clés dans l'analyse de la douleur, ouvre des pistes permettant de traiter leurs souffrances ?

N. Danziger a donc examiné son patient en IRM fonctionnelle, technique d'imagerie permettant d'observer en temps réelles les zones activées dans le cerveau durant une stimulation ou un exercice (lire « L'eau, source des images », p. 46). Récente, elle n'avait encore jamais été appliquée à un asymbolique à la douleur. « *Les résultats confirment les observations précédentes, faites avec des moyens moins précis comme le scanner: chez ce type de patient, on retrouve toujours des dommages dans l'insula ou dans le cortex cingulaire antérieur. Ces deux aires profondes appartiennent au cortex limbique qui donne une coloration émotionnelle à l'expérience.* » De là à dire que le siège de la composante émotionnelle de la douleur se trouve dans ces zones, et qu'il suffirait de les inhiber pour traiter les douloureux chroniques, il y a un pas que le neurologue se refuse à franchir. Car les lésions des patients asymboliques, si elles incluent toujours l'insula, voire le cortex cingulaire, vont souvent au-delà. Bien au-delà même pour A. Bastien, qui est de ce point de vue un « mauvais » patient : ses lésions sont très étendues. D'ailleurs, il souffre d'atteintes cognitives et émotionnelles diverses, qui dépassent le problème de la douleur. Or, pour progresser, l'idéal est d'avoir des lésions aussi petites que possibles, car ce sont celles qui permettent d'avoir des informations fines sur les liens entre aires cérébrales et fonctions.

Zones de confluences

L'imagerie cérébrale est en outre « porteuse de biais », estime N. Danziger. « On privilégie les zones qu'on voit s'activer en imagerie, alors qu'il se peut que d'autres régions soient mises en jeu mais ne s'activent pas, ou qu'elles soient au contraire désactivées. Du coup, on perd de vue le fonctionnement de l'ensemble du réseau - et il y a un risque de simplification. Sans compter que la technique est encore assez grossière: elle peut manquer certaines activations ». D'où l'idée de multiplier les techniques d'imagerie (magnétoencéphalographie, tomographie à émission de positons, etc.) pour étudier un trouble, afin de confronter leurs résultats. De plus, une région donnée s'acquitte souvent de plusieurs fonctions très différentes. « Quand vous stimulez l'insula, vous avez parfois des impressions de peur ou des goûts désagréables, confirme Bernard Laurent, de l'université Jean-Monnet de Saint-Étienne. L'insula, c'est un peu la représentation du corps au niveau du cerveau, ce n'est pas que la douleur. Et c'est encore plus vrai pour le cortex angulaire antérieur qui est une zone de confluence entre la cognition et l'émotion, une zone très complexe où se

passent bien d'autres choses que l'intégration douloureuse. » La relation entre les aires et les fonctions, particulièrement dans ces zones dites « intégratrices », où les influx nerveux se croisent et s'influencent, se révèle très complexe.



Stimulation réversible

Ce que confirme la littérature scientifique sur la lobotomie. Cette destruction sélective par le chirurgien de parties du lobe frontal a été beaucoup utilisée, à partir des années 1940, pour tenter de soulager des douloureux chroniques. Désormais interdite dans de nombreux pays, elle a conduit à une diminution de la pénétrabilité de la douleur (et non de son intensité) dans certains cas. Mais elle s'est souvent accompagnée de troubles divers de l'émotion, telle qu'une exacerbation des réactions de peur et d'évitement devant les atteintes corporelles, ainsi que d'autres atteintes cognitives et de modifications profondes de la personnalité. En dépit de tous ces bémols, il est probable qu'une meilleure compréhension de l'asymbolie à la douleur reste porteuse d'espoirs thérapeutiques. La neurochirurgie fonctionnelle a fait d'énormes progrès ces dernières années: elle est passée de l'ère de la destruction définitive (lobotomie) à l'ère de la stimulation réversible de zones cérébrales diverses, *via* des électrodes localisées dans le cerveau. « *En jouant sur la longueur d'onde des stimulations, on peut accentuer l'activité neuronale ou au contraire l'inhiber* », précise B. Laurent, qui prévient néanmoins que l'insula n'est pas une zone où il est facile d'intervenir parce qu'elle est profonde et dangereuse sur le plan vasculaire. Reste que la stimulation du noyau subthalamique de patients atteints de la maladie de Parkinson a abouti à des améliorations spectaculaires de leur état : réduction de la rigidité des membres, mouvements plus actifs... Et cet outil a commencé à être employé contre la douleur. « *En stimulant électriquement l'hypothalamus, une équipe italienne a obtenu des résultats impressionnants contre l'algie vasculaire de la face, responsable de douleurs atroces* », indique N. Danziger, qui se dit « *prête parier que ces techniques ont beaucoup d'avenir* ». Par-delà les considérations thérapeutiques, les patients asymboliques sont porteurs d'innombrables questions fondamentales sur les rapports généraux entre sensation et émotion. N. Danziger s'est intéressé à d'autres modalités de sensations corporelles que la douleur et s'est aperçu que l'indifférence d'A. Bastien s'étendait à tout ce qui est aversif en général, aussi bien le froid que la soif, ou encore le prurit : le patient ne sent plus de démangeaisons lorsqu'il se fait piquer par une ortie... À l'inverse, il est insensible aux sensations agréables, comme le réchauffement après l'application d'un froid intense. Alors qu'il éprouve manifestement du plaisir aux interactions sociales, tout ce qui vient de son corps semble lui être devenu indifférent. « *Mon hypothèse, indique le neurologue, est que ce phénomène est sans doute vrai chez tous les asymboliques, mais que cela n'a pas été remarqué car le rapport à la douleur occupait tout le champ d'intérêt des médecins. Il faudrait toutefois avoir d'autres sujets pour le vérifier.* » Le médecin s'est enfin intéressé à la capacité de son malade à avoir de l'empathie pour la douleur d'autrui. Confronté à des images violentes glanées sur Internet, sans truquage (jambe qui se brise durant un combat de boxe, homme frappé au visage par une ruade de cheval...), A. Bastien reste totalement indifférent. Il dit comprendre que la victime souffre, mais il n'arrive pas à éprouver quoi que ce soit pour elle. « *Et pourtant, je n'ai pas un cœur de pierre* », précise-t-il, avant d'affirmer que, s'il avait le choix, il préférerait recouvrer son état d'avant l'accident. La disparition de la douleur est devenue sa souffrance.

[1] P.Schilder et al., *NeuroL Psychiatry*, 600, 25598,1932.

[2] M. Berthier et al., *Ann. NeuroL*, 41, 24,1998.

[3] D.D. Prié, *Science*, 1769, 288,2000.

<http://www.neur-one.fr>

NEUROSCIENCES & comportements

d'après "La Recherche", n° 410, 2007



"L'individualité naît de la souplesse neuronale"

Interview de
Jean-Pierre CHANGEUX

membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire au Collège de France où il a occupé La chaire de «Communications cellulaires» de 1976 à 2006. Également professeur à l'Institut Pasteur, il a consacré ses travaux à l'exploration du système nerveux.

Le cerveau offre un paradoxe passionnant. Bien qu'il présente de grands invariants dans son anatomie et dans ses capacités, il fait aussi preuve d'une grande variabilité. Et c'est grâce à cette plasticité que même les vrais jumeaux sont différents.

Comment a émergé le concept de plasticité cérébrale?

C'est une idée qui a une longue histoire. Elle a émergé avec la philosophie grecque et le débat opposant Aristote à Platon. Pour ce dernier, tout est inné: toutes les idées et toutes les fonctions de notre cerveau sont d'origine interne, intrinsèques à l'individu. Cette position innéiste a été reprise par Descartes, qui lui insuffla une grande force. À l'opposé, la tradition aristotélicienne avance que toutes nos pensées sont issues de l'expérience que nous avons du monde. Selon cette vision, notre cerveau se construit par l'expérience : la plasticité joue un rôle fondamental. Cette philosophie empiriste a eu, elle aussi, une importance capitale dans la réflexion sur l'origine des idées. Elle a donné lieu en 1758 à une vive polémique entre Diderot et Charles-Adrien Helvétius. Helvétius était un empiriste absolu : l'esprit est une feuille de papier blanc à la naissance, et tout s'inscrit sur cette feuille. Diderot était beaucoup plus pondéré. Il pensait qu'il y avait une sorte de capital inné et que l'expérience intervenait certes mais de manière limitée pour construire et organiser nos opérations de l'esprit, comme on disait à l'époque. La question d'une intervention plus ou moins forte de la plasticité dans le développement de l'individu a donc été posée depuis longtemps.

Comment ce débat a-t-il évolué ?

Les scientifiques s'en sont emparés au début du XIXe siècle, lorsque l'anatomiste François-Joseph Gall proposa sa théorie de la phrénologie: il postulait qu'un nombre défini de facultés innées est localisé au niveau de territoires distincts de l'écorce cérébrale et déterminées par eux. Bien que certains aspects de cette théorie se soient révélés abracadabrants par la suite, elle n'en a pas moins eu une influence considérable. Paul Broca s'en est inspiré pour rechercher, lors de l'autopsie d'un malade aphasique nommé Leborgne, une lésion expliquant la perte du langage parlé: c'est ainsi qu'en 1862 il identifia, dans le lobe frontal gauche, une aire nécessaire au langage et qui porte désormais son nom. La part importante accordée à l'inné que l'on trouve dans la démarche de Gall et de Broca correspond au courant de l'anthropologie physique du XIXe siècle. Mais un mouvement opposé continua de s'exprimer, en particulier chez le philosophe Hippolyte Taine, tenant d'une nouvelle conception empiriste des fonctions cérébrales : en 1870, dans *De l'intelligence*, Taine avance que des images seraient produites dans le champ de la conscience et qu'elles entreraient en compétition par essais et erreurs jusqu'à ce que ne subsiste que la plus adéquate. À la fin du XIXe siècle, les deux thèses coexistent donc. Or, dès cette époque, le neuroanatomiste espagnol Ramon y Cajal apporte les premières preuves anatomiques de la plasticité cérébrale: les grandes catégories de cellules du cerveau, comme les neurones pyramidaux du cortex, sont invariantes mais, à la suite de lésions ou d'expériences diverses, leur connectivité va se réorganiser, avec une modification de leurs branches terminales, les épines dendritiques*.

Le cerveau n'est pas un automate rigide câblé. Au contraire, par sa plasticité, chaque cerveau est unique

Ramôn y Cajal a donc vérifié la dualité entre inné et acquis que présentait Diderot?

En partie... Aujourd'hui, on sait qu'il existe des éléments immuables dans l'organisation du cortex au niveau macroscopique (fissuration, lobes, scissures, circonvolution,, mais aussi une importante variabilité dans les connexions entre neurones: le nombre précis de dendrites et de synapses varie d'un individu à l'autre pour un même territoire. Chez les vrais jumeaux homozygotes, il existe même une variabilité tout à fait inattendue de la topologie des aires corticales. Pourtant certains collègues continuent de prétendre que l'organisation de notre cerveau est intégralement déterminée génétiquement, alors que d'autres pensent qu'elle est due au hasard. On retombe donc sur le même débat.

Quelle est votre propre opinion?

Je pense qu'une grande part de l'organisation du cerveau est innée: par exemple, les axones venant de la rétine se projettent toujours sur le corps genouillé latéral* (CGL), et les neurones du CGL se projettent toujours sur le cortex visuel primaire ou sur d'autres territoires corticaux engagés dans la vision. Mais, au sein de ces grandes lignes fixées par une « enveloppe génétique », des processus de plasticité génèrent de la variabilité, et cela à plusieurs niveaux: celui de la molécule, du neurone et de ses synapses, des réseaux de neurones, des réseaux de réseaux... Le cerveau n'a donc rien d'un automate rigide câblé. Au contraire, chaque cerveau est unique. Ce qui est remarquable, c'est que cette variabilité coexiste avec un ensemble de propriétés caractéristiques de l'espèce qui, elles, sont invariantes. Les positions innées et empiriques sont donc justes et fausses à la fois. Selon moi, chaque cerveau humain est la « synthèse singulière » d'évolutions emboîtées qui, chacune, engage une forme de plasticité. Il y a l'évolution génétique à long terme: le plan d'organisation du cerveau reste stable de la souris à l'homme mais la taille et la proportion relative de certains territoires cérébraux changent; la surface totale du cortex s'accroît, et en particulier celle du cortex préfrontal qui est plus importante chez l'homme (29 % du cortex) que chez le chimpanzé (17 %). Ce changement se reflète par un accroissement des fonctions cognitives et de l'espace de travail conscient, accroissement que je pense lié aux neurones à axones longs beaucoup plus abondants dans le cortex cérébral de l'homme que dans celui du chimpanzé.

À côté de l'évolution génétique, il y a celles qui interviennent au cours du développement, de l'âge prénatal à l'âge adulte, période où la plasticité joue un rôle majeur.

Il est important d'avoir des moyens de repérage des déficits génétiques précocement chez l'enfant

Que se passe-t-il au cours du développement?

La plasticité est déjà présente chez l'embryon. Dès que les neurones sont différenciés, le système nerveux montre une activité spontanée très importante qui participe à la mise en place du réseau de l'adulte. Des neurones meurent, d'autres persistent, les synapses se forment, se multiplient, certaines sont stabilisées, d'autres éliminées. L'activité spontanée (chimique, électrique) règle ces processus de stabilisation sélective. Ainsi les voies sensorielles se mettent en place avant la naissance et, dès ce stade, elles commencent à être modulées par la perception du monde extérieur: par exemple, la voix maternelle laisse son empreinte dans le cerveau du fœtus, et le bébé la reconnaît à sa naissance. En dépit de cette variabilité, un certain nombre de propriétés cérébrales universelles apparaissent spontanément : succion du sein, réflexe de préhension, reconnaissance du visage humain... De la naissance à l'âge adulte le nombre de synapses va encore doubler, et pendant cette période l'interaction avec le monde extérieur contribue à la sélection de certaines connexions et à l'élimination de beaucoup d'autres. Ainsi, pour apprendre à parler, le petit enfant doit créer dans son cerveau des liens stables entre sons et sens. Son babillage s'organise progressivement - par essais et erreurs - en une langue qui se met à ressembler à celle de son entourage. Il existe donc une variabilité épigénétique propre à l'apprentissage du langage. Et pourtant les êtres humains parviennent à communiquer entre eux, même s'ils ne parlent pas la même langue maternelle... Le paradoxe est passionnant et encore incomplètement résolu. Même si le cerveau est éminemment variable d'un individu à l'autre, des invariants fonctionnels arrivent à se développer. La plasticité cérébrale est évidemment essentielle à ce phénomène. Elle va encore plus loin : un enfant auquel on a dû enlever à la naissance l'hémisphère gauche (le siège du langage) après une tumeur ou un foyer épileptique, réussit néanmoins à apprendre à parler avec l'hémisphère restant. Le cerveau de l'enfant peut se réorganiser de manière considérable au cours du développement neuronal, sous l'influence, bien sûr, de son environnement.

Quel rôle joue précisément l'environnement ?

Certaines étapes sont essentielles, comme celle de l'apprentissage du langage parlé ou de la lecture. Ces étapes, tous les enfants les franchissent sauf s'ils se retrouvent dans des situations d'environnement appauvri ou de maltraitance. Il faut absolument qu'ils reçoivent les stimulations cognitives, sociales et affectives critiques au moment adéquat pour que les apprentissages puissent se développer de manière normale. A *contrario*, si on met un enfant en présence de concepts que son cerveau n'est pas capable de traiter au moment où l'interaction a lieu, il y restera imperméable. Il faut également une grande diversité de *stimuli* pour mobiliser les différents territoires du cerveau, et donc se méfier de ces jeux qui peuvent entraîner des addictions. Avec Stanislas Dehaene, du Collège de France, nous avons développé une thèse sur l'importance des systèmes de récompense pour l'apprentissage: l'enfant

formule des hypothèses - par exemple il associe un sens à un son -, et il les teste avec le monde extérieur jusqu'à ce que la bonne réponse soit sélectionnée par l'activation des neurones de la récompense situés dans le noyau accumbens*. Une récompense partagée entre l'enfant et l'adulte, notamment parce que celui-ci l'encourage dans son choix, sert alors à normaliser la relation arbitraire entre le sens et le son.

Est-il possible d'intervenir sur l'environnement pour atténuer certains troubles?

Je pense que oui, si le déficit est connu et si sa cause est d'ordre génétique. Prenons le cas de pathologies telles que la dyslexie ou l'autisme: elles entraînent des prédispositions à certains déficits comme ceux de l'apprentissage du langage ou de la lecture. Or, on doit parvenir à les traiter, du moins en partie, biochimiquement ou par certains types d'apprentissage. C'est pourquoi je considère, même si certains psychanalystes y sont opposés, qu'il est important d'avoir des moyens de repérage des déficits génétiques précocement chez l'enfant.

Vous parlez aussi de plasticité pour l'écriture?

Ce qui est valable pour le son et le sens l'est aussi pour la relation entre le sens et le signe écrit, qui est une invention humaine tardive. Les premiers *Homo sapiens* possédaient déjà une certaine forme de langage parlé, et peut-être même *Homo erectus* l'ancêtre de *sapiens*. L'écriture a, elle, été inventée vraisemblablement il y a 8 000 ans en Mésopotamie par les Sumériens. Elle se développe chez l'enfant après l'acquisition du langage parlé grâce à la mise en place des réseaux cérébraux propres à l'écriture qui se greffent sur ceux du langage parlé. Il s'agit là d'une plasticité majeure: il faut orienter l'architecture neuronale vers l'utilisation d'un outil qui peut être un **burin** pour graver dans la pierre, ou une plume pour écrire. Simultanément, il faut mobiliser des réseaux qui établissent la relation « écrit, parlé, sens », c'est-à-dire « vision, audition, signification ». Ces réseaux de l'écriture, qui existent sous forme potentielle chez l'enfant, se développent donc à la faveur d'une épigénèse particulière. Ils sont suffisamment plastiques au départ pour être mobilisés en fonction de l'environnement vers l'usage d'un outil ou d'un autre. Nul doute qu'ils changent à nouveau maintenant que les enfants apprennent à écrire sur des ordinateurs. Autre exemple, le Japonais possède deux écritures, l'une est alphabétique, le Kana, l'autre idéographique, le Kanji. Or des lésions dans l'hémisphère gauche peuvent entraîner la perte de l'usage du Kana et la préservation du Kanji, et *vice versa*. Car chaque écriture mobilise des territoires cérébraux différents. Avec l'écriture comme avec le langage, on constate donc l'existence d'une plasticité connexionnelle au cours du développement, qui se traduit par des mécanismes de sélection de réseaux cérébraux « culturels » liés aux *stimuli* que reçoit l'enfant.

Et à l'âge adulte cette capacité de mobiliser des réseaux cérébraux intervient-elle toujours?



Évidemment... En fait, elle intervient dès qu'un processus d'apprentissage est en route. Comme l'a montré Pierre-Marie Lledo en 2003 à l'Institut Pasteur, certains territoires du cerveau, l'hippocampe et le bulbe olfactif, sont même régénérés chez l'adulte par de nouveaux neurones qui contribuent à l'apprentissage. Enfin, à tout âge, il existe une plasticité moléculaire plus discrète, mais néanmoins fondamentale : elle change l'efficacité des connexions synaptiques déjà établies en utilisant des mécanismes post- et présynaptique pour réguler la libération des neurotransmetteurs. Cela se produit très rapidement, en quelques dizaines ou centaines de millisecondes, dès que l'organisme reçoit des informations sensorielles du monde extérieur. Ces informations sont traitées par le cerveau d'une manière consciente ou non, et aussi bien pendant le sommeil que durant l'éveil. Et l'on pense que des modifications d'activité synaptique interviennent ainsi à tout moment dans la consolidation des apprentissages.

La plasticité diminue-t-elle avec l'âge ?

Non seulement elle diminue, mais cela va de pair avec une perte de neurones qui entraîne une altération des grandes fonctions cognitives et des états de conscience. La situation peut devenir très invalidante, par exemple chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Chez le sujet âgé, l'amincissement du cortex et la perte de neurones deviennent trop difficiles à surmonter pour que le processus d'apprentissage puisse continuer normalement. Il faut donc essayer d'intervenir avant. C'est pourquoi les dépistages précoces des maladies neurodégénératives sont importants, ainsi que la protection du fonctionnement cérébral par des traitements biochimiques ou par des apprentissages.

Propos recueillis par Marie-Laure Théodule Photos: Jean-Manuel Simoes

*Le **corps genouillé latéral** qui se trouve au centre du cerveau, dans le thalamus, est le relais principal entre les fibres nerveuses venant de la rétine et le cortex visuel situé lui à l'arrière du cerveau.

*Le **noyau accumbens**, petite structure située dans la partie centrale du cerveau, constitue avec l'aire tegmentale ventrale le maillon central du circuit de la récompense.