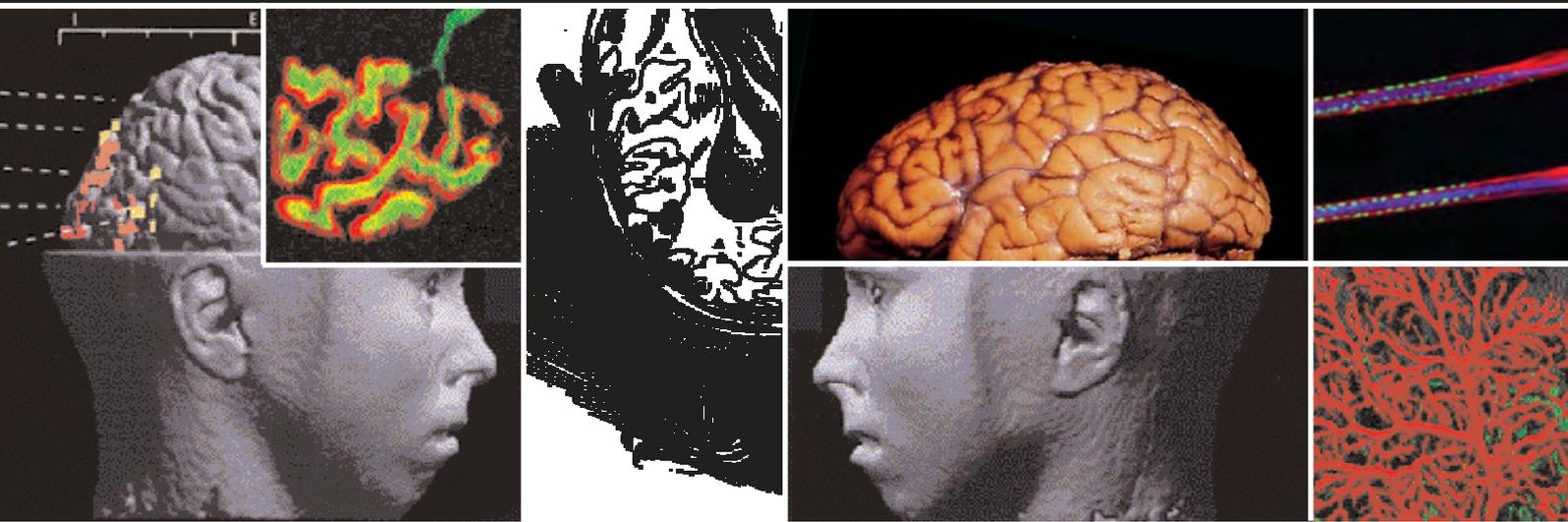


NEUROSCIENCES



LES SCIENCES DU CERVEAU

UNE INTRODUCTION POUR LE GRAND PUBLIC

British Neuroscience Association
European Dana Alliance for the Brain

Ce livret a été préparé et édité, sous l'égide de l'Association Britannique des Neurosciences et de l'Alliance Européenne Dana pour le Cerveau, par Richard Morris (Université de Edinburgh) et Marianne Fillenz (Université d'Oxford). La conception graphique est de Jane Grainger (Grainger Dunsmore Design Studio, Edinburgh). Nous remercions la contribution de nos collègues du Département de Neurosciences, spécialement Victoria Gill, et d'autres membres de la communauté neuroscientifique d'Edinburgh. Nous remercions également les membres du Département de Physiologie de l'Université d'Oxford, en particulier Colin Blakemore, et de nombreux collègues d'autres institutions. Vous trouverez la liste de leurs noms en dernière page de couverture.

La British Neuroscience Association (BNA, Association Britannique des Neurosciences) est constituée par le corps professionnel des neuroscientifiques du Royaume Uni, et vise à contribuer à une meilleure compréhension du fonctionnement du système nerveux et des maladies cérébrales. Elle regroupe des scientifiques établis qui occupent des postes dans des Universités et des Centres de Recherche et des étudiants de second et troisième cycle. Les réunions annuelles de la BNA, tenues généralement au printemps, sont l'occasion d'un forum pour la présentation des dernières avancées en recherche. De nombreux groupes locaux, disséminés dans le pays, organisent de fréquents séminaires, et des activités destinées au grand public, comme des visites scolaires ou des expositions dans des musées locaux. Pour de plus d'informations consulter le site <http://www.bna.org.uk/>.

L'objectif de l'**European Dana Alliance for the Brain** (EDAB, Alliance Européenne Dana pour le Cerveau) est d'informer le grand public et les décideurs sur l'importance des recherches sur le cerveau. L'EDAB vise à populariser la notion que les neurosciences apportent des bénéfices particuliers et publics, et à diffuser les connaissances sur le cerveau, sain et malade, d'une manière accessible et pertinente. Les troubles neurologiques et psychiatriques affectent des millions de personnes de tous âges, et ont un impact sévère sur l'économie nationale. Pour palier à ces problèmes, 70 neuroscientifiques européens de renom ont signé, en 1997, la Déclaration des Objectifs de Recherches Accessibles, et se sont engagés à travailler pour aider la prise de conscience du public sur les troubles cérébraux et l'importance des neurosciences. Depuis, de nombreux autres scientifiques ont été élus, qui représentent aujourd'hui 24 nations européennes. L'EDAB compte plus de 125 membres. Pour de plus amples informations, consulter le site <http://www.edab.net/>.

En France, la Société des Neurosciences, qui regroupe plus de 25.000 membres, vise des objectifs similaires. En partenariat avec l'EDAB et la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau, elle organise annuellement la Semaine de la Connaissance du Cerveau et la Journée Alfred Fessard. Pour plus d'informations, visitez <http://www.neurosciences.asso.fr/> et <http://www.frc.asso.fr/>.

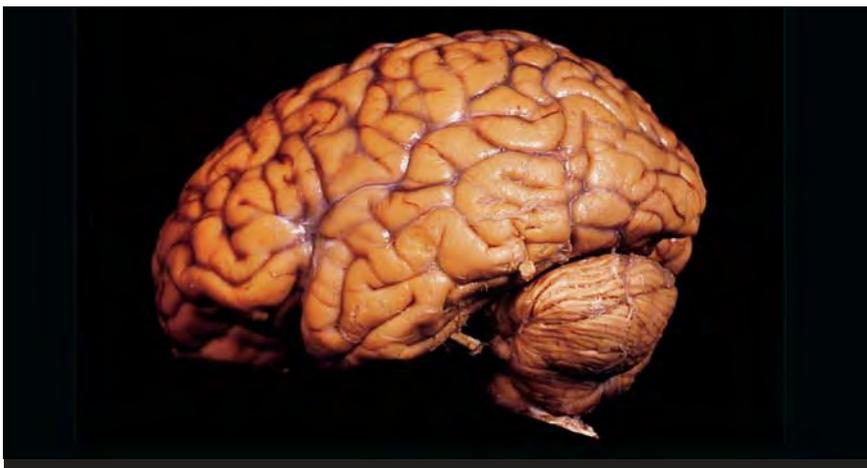
Publié par The British Neuroscience Association
The Sherrington Buildings
Ashton Street
L Liverpool L69 3GE
UK
Copyright British Neuroscience Association 2003iverpool

Les droits de reproduction de ce livret sont réservés. Sujet à exceptions statutaires compatibles avec les accords collectifs appropriés; aucune partie ne peut être reproduite sans le consentement écrit de la British Neuroscience Association.

Première édition: 2003
ISBN : 0-9545204-0-8
UK

Neurosciences: les Sciences du Cerveau

1	Le système nerveux	P2
2	Neurones et potentiel d'action	P4
3	Messagers chimiques	P7
4	Drogues et cerveau	P9
5	Toucher et douleur	P11
6	Vision	P14
7	Mouvement	P19
8	Le système nerveux en développement	P22
9	Dyslexie	P25
10	Plasticité	P27
11	Apprentissage et mémoire	P30
12	Stress	P35
13	Le système immunitaire	P37
14	Sommeil	P39
15	Imagerie cérébrale	P41
16	Cerveaux artificiels et réseaux de neurones	P44
17	Quand les choses tournent mal	P47
18	Neuroéthique	P52
19	Formation et Carrières	P54
20	Suggestions de lecture et remerciements	P56

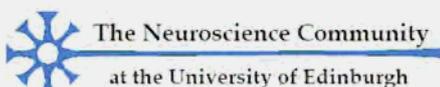


À l'intérieur de notre crâne, pesant à peu près 1,5 kg, se trouve un organe étonnant constitué de milliards de petites cellules. Il nous permet de sentir le monde qui nous entoure, de penser et de parler. Le cerveau humain est l'organe le plus complexe du corps, et probablement la "chose" la plus complexe de la Terre. Ce livret est une introduction destinée aux jeunes et au grand public.

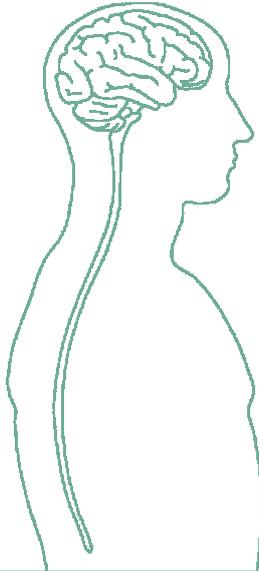
Dans ce livret, nous décrivons ce que nous savons du fonctionnement du cerveau, et combien nous devons encore apprendre. L'étude du cerveau engage des scientifiques et des médecins de disciplines aussi diverses que la biologie moléculaire, la psychologie expérimentale, l'anatomie, la physiologie ou la pharmacologie. Leur intérêt commun a fait naître une nouvelle discipline: **les neurosciences, ou sciences du cerveau.**

Le cerveau, tel qu'il est décrit dans ce livret, peut faire beaucoup de choses, mais pas toutes. Il contient des cellules nerveuses - ses pièces de base - qui sont connectées ensemble en réseaux. Ces réseaux sont dans un état permanent d'activation électrique et chimique. Le cerveau que nous décrivons peut voir et sentir. Il peut sentir la douleur, mais ses astuces chimiques aident à contrôler les effets désagréables de la douleur. Il possède plusieurs régions dédiées à coordonner nos mouvements quand nous entreprenons des actions sophistiquées. Un cerveau capable de faire tout cela, et bien plus encore, ne vient évidemment pas tout prêt: il se développe progressivement. Nous décrivons quelques-uns des gènes-clés impliqués ici. Lorsqu'un ou plusieurs de ces gènes va de travers, cela peut provoquer des problèmes, comme par exemple la dyslexie. Il y a de grandes ressemblances entre les phénomènes qui aident à développer le cerveau, et les mécanismes responsables pour modifier, plus tard, les connexions entre les cellules nerveuses, ce qu'on appelle plasticité neuronale. Cette plasticité est supposée permettre l'apprentissage et la mémoire. Le cerveau de notre livret peut ainsi se souvenir de numéros de téléphone ou de ce que tu as fait le Noël passé. Mais, et c'est bien regrettable pour un cerveau qui se souvient des vacances en famille, il ne boit pas et ne s'alimente pas. Notre abord reste donc un peu limité. Mais il stresse, comme nous le faisons tous, et nous aborderons certains des mécanismes hormonaux et moléculaires qui conduisent à un état d'angoisse extrême - comme beaucoup d'entre nous ressentent au moment des examens. C'est une période où le sommeil est très important, et nous laisserons donc notre cerveau se reposer comme il le mérite. Malheureusement, il peut aussi se blesser ou tomber malade.

Des techniques nouvelles, comme les électrodes spéciales qui effleurent la surface des cellules, l'imagerie optique, les tomographes ou les puces de silicone avec des circuits cérébraux artificiels, sont en train de révolutionner les neurosciences modernes. Nous vous les présentons et abordons quelques aspects éthiques et implications sociales qui résultent des neurosciences.



Le système nerveux



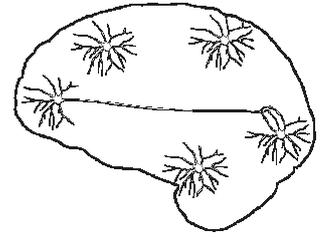
Système nerveux central de l'homme, montrant le cerveau et la moelle épinière

Structure de base

Le système nerveux comprend le cerveau, la moelle épinière et les nerfs périphériques. Il est fait de cellules nerveuses, dénommées neurones, et de cellules de soutien appelées cellules gliales.

Il y a trois types principaux de neurones. Les neurones sensoriels sont couplés à des récepteurs spécialisés qui détectent et répondent à différents paramètres de l'environnement interne ou externe. Les récepteurs sensibles aux changements de lumière, au son, ou aux stimuli mécaniques ou chimiques, sont à la base de nos cinq sens: vision, audition, toucher, odorat et goût. Lorsqu'un stimulus mécanique, thermique ou chimique atteint notre peau au delà d'une certaine intensité, il peut provoquer une lésion des tissus. Des récepteurs particuliers, appelés nocicepteurs, sont alors activés et engendrent à la fois des réflexes protecteurs et la sensation de douleur (voir le chapitre 5 sur le toucher et la douleur). Les neurones moteurs, qui contrôlent l'activité des muscles, sont chargés de nombreux comportements, y compris la parole. Les interneurones sont intercalés entre les neurones sensoriels et les neurones moteurs. Ceux sont de loin les plus nombreux (dans le cerveau humain). Les interneurones permettent des réflexes simples, mais sont aussi responsables des fonctions cérébrales les plus élevées.

On a longtemps pensé que les cellules gliales n'avaient qu'un rôle de soutien des neurones. Désormais on a reconnu leur contribution essentielle au développement du système nerveux et à son fonctionnement chez l'adulte. Bien que plus nombreuses que les neurones, elles ne transmettent pas les informations de la même manière que le font ces derniers.



Les neurones possèdent une architecture qui comprend un corps cellulaire et deux ensembles de compartiments supplémentaires appelés "prolongements". Le premier est formé par les axones, dont la tâche est de transmettre les informations du neurone vers les autres neurones auxquels celui-ci est connecté. Le second ensemble est formé par les dendrites, chargés de recevoir les informations transmises par les axones d'autres neurones. Ces deux ensembles de prolongements s'associent pour former des contacts spécialisés: les synapses (voir les Chapitres 2 & 3 sur les potentiels d'action et les messagers chimiques). Les neurones, reliés les uns aux autres, forment des chaînes et des réseaux complexes qui sont les voies de transmission des informations dans le système nerveux.

Le cerveau et la moelle épinière sont connectés aux récepteurs sensoriels et aux muscles par de longs axones qui constituent les nerfs périphériques. La moelle épinière a deux fonctions: elle est le siège de réflexes simples comme l'extension du genou ou le retrait rapide de la main d'une plaque chauffante ou en réponse à une pique d'aiguille, et de réflexes plus complexes. Elle forme également une autoroute entre le corps et le cerveau, permettant le trafic d'informations dans les deux sens.

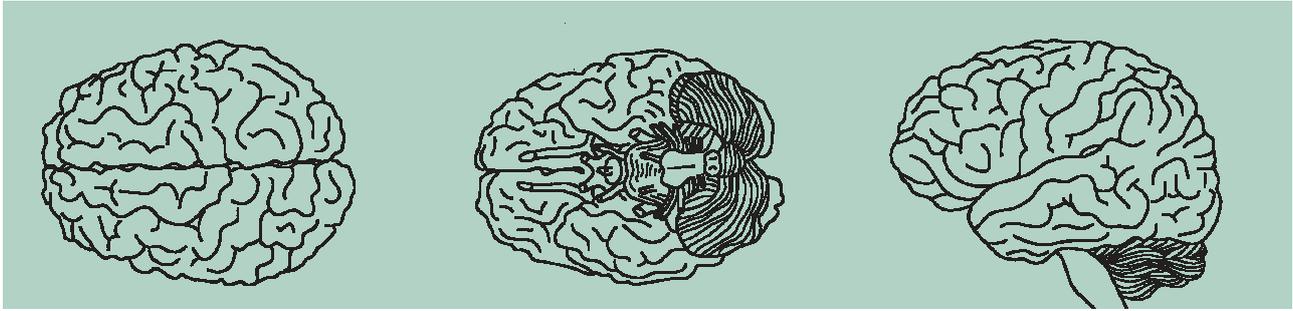
Les structures de base du système nerveux sont les mêmes pour tous les vertébrés. Ce qui distingue le cerveau humain, c'est sa grande taille par rapport à celle du corps. Ceci est dû à une augmentation énorme du nombre d'interneurones, qui a eu lieu au cours de l'évolution, et qui confère aux humains un choix illimité dans leurs réactions face à l'environnement.

Anatomie du cerveau

Le cerveau comprend essentiellement le tronc cérébral et les hémisphères cérébraux.

Le tronc cérébral contient le bulbe, la protubérance annulaire et le mésencéphale. Le bulbe est une expansion de la moelle épinière. Il contient des réseaux de neurones qui forment les centres de contrôle de fonctions vitales comme la respiration ou la régulation de la pression sanguine. Greffé sur le dos de la protubérance annulaire, ou pont, se trouve le cervelet, qui joue lui un rôle absolument fondamental pour contrôler l'exécution précise des mouvements (voir les chapitres sur le mouvement et la dyslexie).

Le mésencéphale contient divers groupes de neurones, donc chacun paraît utiliser préférentiellement un type messenger chimique, mais qui tous envoient des projections jusqu'aux hémisphères cérébraux. On pense que ces projections peuvent moduler l'activité neuronale des centres supérieurs du cerveau qui régulent les fonctions telles que le sommeil, l'attention ou le système de récompense.

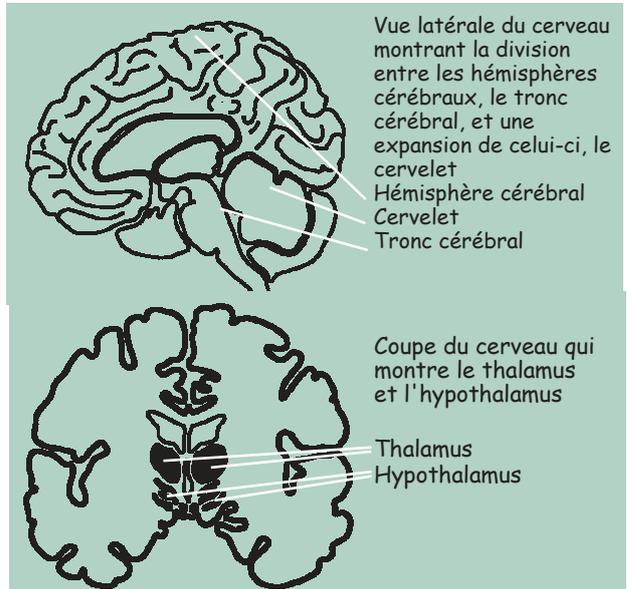


Le cerveau humain vu de dessus, de dessous et de côté.

Le prosencéphale comprend le diencephale et les hémisphères cérébraux. Le diencephale se divise en deux régions bien différentes appelées **thalamus** et **hypothalamus**: Le thalamus relaie les influx de tous les systèmes sensoriels vers le cortex cérébral, qui à son tour renvoie des messages vers le thalamus. Ce va-et-vient est un aspect intrigant des connexions dans le cerveau: les informations ne suivent pas un trajet unique. L'hypothalamus contrôle les fonctions comme manger et boire, et régule aussi la libération des hormones impliquées dans les fonctions sexuelles.

Les **hémisphères cérébraux** contiennent un noyau central appelé **ganglions de la base**, et une couche fine et très étendue de neurones, la substance grise de l'écorce cérébrale. Les ganglions de la base jouent un rôle central dans l'initiation et le contrôle des mouvements (voir le Chapitre 7 sur le mouvement). Enfermé dans l'espace réduit du crâne, l'écorce cérébrale - ou cortex - est repliée sur elle-même en de nombreuses circonvolutions, qui permettent ainsi de multiplier la surface disponible pour les neurones corticaux. Ce tissu cortical est la région la plus développée du cerveau humain - quatre fois plus grande que chez les gorilles. Il se divise en un grand nombre d'aires qui diffèrent par leurs couches et leurs connexions. La fonction de nombreuses aires corticales est connue - par exemple les aires visuelle, auditive, ou olfactive, les aires sensorielles qui reçoivent les signaux de la peau (aires somesthésiques) et diverses aires motrices. Les voies de communication entre les récepteurs sensoriels et le cortex, ou entre le cortex et les muscles sont croisées. Ainsi, les mouvements de la moitié droite du corps sont contrôlés par le côté gauche du cerveau (et vice versa). De la même façon, la moitié gauche du corps envoie des messages sensoriels vers l'hémisphère droit; par exemple, les sons perçus par l'oreille gauche atteignent principalement le cortex droit. Cependant, les deux moitiés du cerveau ne travaillent pas isolément, car les hémisphères droit et gauche sont reliés par un gros faisceau de fibres appelé **corps calleux**.

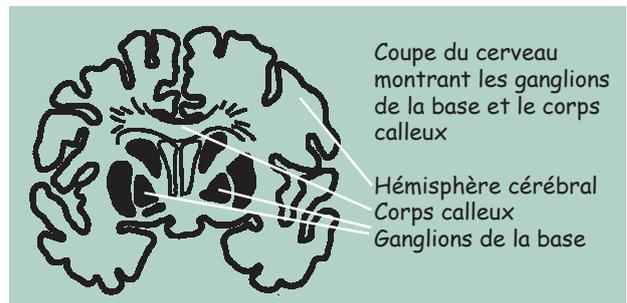
Le cortex cérébral est indispensable aux actions volontaires, au langage, à la parole et aux fonctions supérieures telles que penser ou se souvenir. Bien que de nombreuses fonctions soient réalisées par les deux moitiés du cerveau, certaines sont fortement latéralisées dans l'un ou l'autre hémisphère. On a pu localiser les régions impliquées dans diverses fonctions supérieures, comme la parole (latéralisée à gauche chez la plupart des gens). Mais il reste beaucoup à apprendre, spécialement à propos de questions fondamentales comme la conscience. Pour cette raison l'étude des fonctions de l'écorce cérébrale est un des domaines les plus actifs et les plus excitants des Neurosciences.



Vue latérale du cerveau montrant la division entre les hémisphères cérébraux, le tronc cérébral, et une expansion de celui-ci, le cervelet
Hémisphère cérébral
Cervelet
Tronc cérébral

Coupe du cerveau qui montre le thalamus et l'hypothalamus

Thalamus
Hypothalamus



Coupe du cerveau montrant les ganglions de la base et le corps calleux

Hémisphère cérébral
Corps calleux
Ganglions de la base

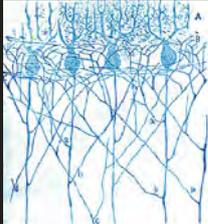
Le père des neurosciences modernes: Ramon y Cajal et son microscope, en 1890.



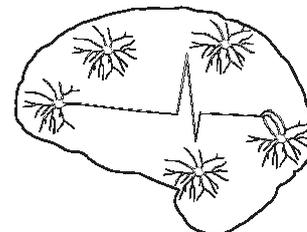
Les premières images de Cajal: des neurones avec leurs dendrites.



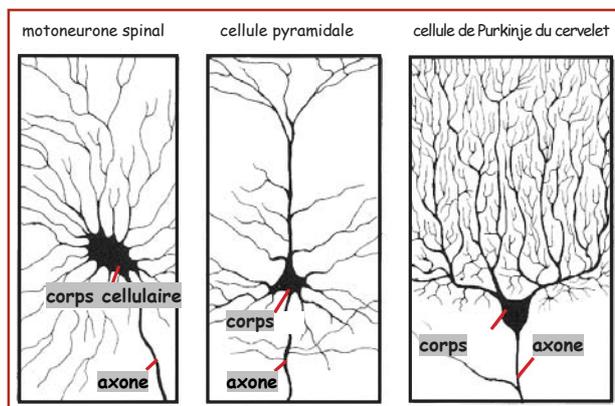
Les extraordinaires dessins de neurones par Cajal - ceux-ci sont du cervelet.



Neurones et potentiels d'action



Qu'ils soient petits ou grands, sensoriels ou moteurs, tous les neurones ont une activité qui est à la fois électrique et chimique. Ils coopèrent et rivalisent pour contrôler l'état global du système nerveux, à la manière d'employés qui coopèrent tout en luttant pour le pouvoir de décision dans une entreprise. Les axones envoient des signaux chimiques aux dendrites, qui les transforment en signaux électriques; ces signaux s'additionnent ou se soustraient à tous les signaux électriques des autres synapses, et du résultat de l'opération dépend la décision de transmettre ou non le signal vers un autre endroit. Les potentiels électriques voyagent ensuite le long des axones, jusqu'aux synapses qui atteignent les dendrites du prochain neurone, processus qui se répète.

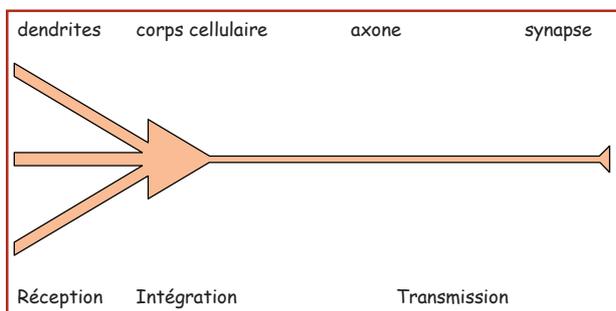


La dynamique des neurones

Comme nous venons de le voir, un neurone consiste de **dendrites**, d'un **corps cellulaire** et d'un **axone** munis de **terminaisons synaptiques**. Cette structure reflète une division fonctionnelle en compartiments spécialisés pour recevoir, intégrer et transmettre. En gros, les dendrites reçoivent, le corps intègre et l'axone transmet - c'est le concept de polarisation de la transmission, où l'on suppose que l'information va dans un seul sens.

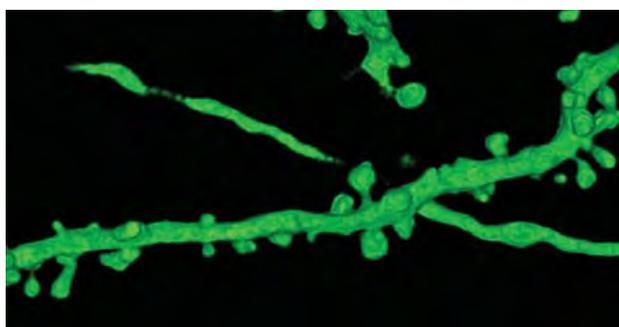
trois types de neurones

Il existe dans les neurones divers **compartiments internes**, constitués par des protéines dont la plupart sont fabriquées dans le corps cellulaire et transportées le long du cytosquelette. De petites protubérances, les **épinés dendritiques** bourgeonnent sur les dendrites. C'est là que les axones établissent la plupart de leurs connexions. Certaines protéines, transportées jusqu'aux épinés, sont essentielles à la création et au maintien des connexions nerveuses. Ces protéines sont en constant renouvellement, remplacées par des nouvelles une fois leur travail terminé. Toute cette activité nécessite de l'énergie qui est fournie par des centrales énergétiques, les mitochondries. Celle-ci se trouvent dans la cellule et garantissent son bon fonctionnement. Les terminaisons axonales répondent aussi à des molécules appelées **facteurs de croissance**. Ces facteurs sont captés par le neurone et transportés jusqu'au corps cellulaire, où ils sont capables d'influencer l'expression des gènes et, ainsi, la fabrication de nouvelles protéines. Ceci permet au neurone d'allonger des dendrites, ou de réaliser d'autres modifications dynamiques de sa forme ou de sa fonction. À chaque instant, des informations, des nutriments et des messagers sont donc échangés entre les différents compartiments.



Le concept de neurone

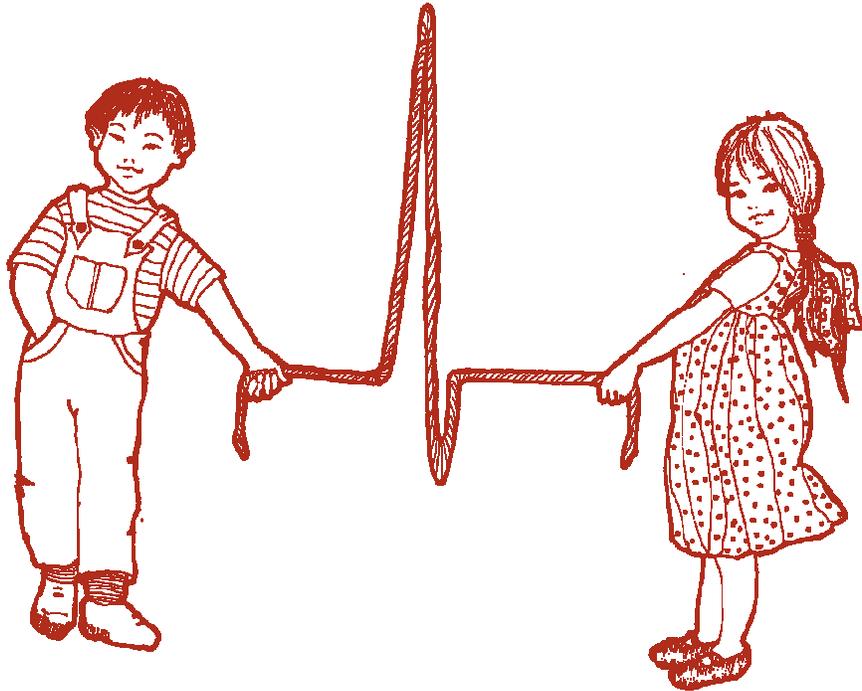
Comme toute structure, le neurone est d'un seul tenant. Sa **membrane externe**, faite de substances lipidiques, entoure un **cytosquelette** de protéines assemblées en tubules et filaments, qui s'étirent dans les dendrites et l'axone. Cette structure ressemble à une housse tendue sur un squelette tubulaire, comme une tente de camping. Toutes les parties des neurones sont en perpétuel mouvement, dans un processus de réorganisation qui reflète l'activité du neurone et celle de ses proches voisins. Les dendrites changent de forme, bourgeonnent de nouvelles connexions tout en éliminant d'autres branches. Les axones, quand à eux, poussent de nouvelles terminaisons, tandis que notre neurone s'efforce de parler aux autres un peu plus fort ou... un peu plus doucement.



Les épinés dendritiques sont de petites protubérances qui bourgeonnent des dendrites d'un neurone, ici en vert. C'est là où se trouvent les synapses.

Recevoir et décider

Les dendrites de la cellule réceptrice établissent des contacts étroits avec les axones provenant d'autres cellules. Un minuscule espace de 20 millièmes de mètre les séparent. Chaque dendrite peut recevoir des contacts d'un, d'une poignée, ou de milliers d'autres neurones. Ces points de jonction sont nommés **synapses**, d'un mot grec ancien qui signifie "s'embrasser". Au niveau de l'écorce cérébrale, la plupart des synapses sont localisées sur les épines



dendritiques, qui pointent comme autant de petits microphones à la recherche de faibles signaux. On appelle la communication entre cellules nerveuses au niveau de ces points de contact, la **transmission synaptique**. Ce processus implique des mécanismes chimiques qui seront décrits au prochain chapitre. Au moment où les dendrites reçoivent les messagers chimiques bombardés à l'axone émetteur dans le petit espace qui les sépare, des courants électriques miniatures se forment à l'intérieur des épines dendritiques réceptrices. Soit ces courants entrent dans la cellule, et c'est une excitation, soit ils sortent de la cellule, c'est alors une inhibition. Ces ondes de courant positives et négatives s'accumulent dans les dendrites, puis se propagent jusqu'au corps cellulaire. Si leur somme ne produit pas une activité notable, les courants se dissipent rapidement et rien ne se passe... Mais, au contraire, si la somme de tous les courants dépasse un certain seuil, alors le neurone enverra un message aux neurones suivants.

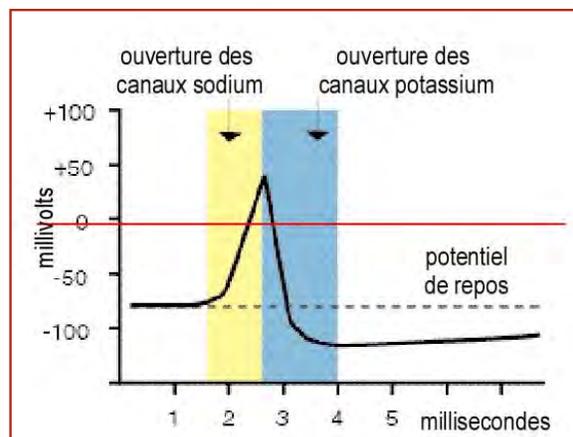
Le neurone est donc une sorte de calculatrice, qui additionne et soustrait en permanence les signaux qu'il reçoit des autres neurones. Certaines synapses produisent une excitation, d'autres une inhibition. La manière dont ces signaux constituent la base de nos sensations, de nos pensées et de nos mouvements, dépend étroitement du réseau auxquels les neurones appartiennent.

Le potentiel d'action

Pour être transmis entre neurones, le signal nerveux doit d'abord voyager le long de l'axone. Comment cela est-il possible?

La réponse se trouve dans une énergie contenue dans des gradients physiques et chimiques, et dans le couplage très efficace de ces forces. Les axones des neurones transmettent des impulsions électriques appelées **potentiels d'action**. Ceux-ci voyagent

le long des fibres nerveuses, à la manière d'une vibration qui se propage le long d'une corde. Cela fonctionne car la membrane axonale contient des **canaux ioniques** qui peuvent s'ouvrir et se fermer pour laisser passer des ions électriquement chargés. Certains canaux laissent passer les ions sodium (Na^+), d'autres les ions potassium (K^+). Lorsque ces canaux s'ouvrent, les ions Na^+ ou K^+ suivent des gradients chimiques et électrique de sens opposé, et entrent ou sortent de la cellule en réponse à la **dépolarisation électrique** de la membrane.



Le potentiel d'action

Lorsqu'un potentiel d'action se déclenche dans le corps cellulaire, les canaux Na^+ sont les premiers à s'ouvrir. Un flux rapide d'ions sodium entre dans la cellule et un nouvel équilibre s'établit en une milliseconde. En un éclair, le potentiel transmembranaire change d'environ 100 mV. Il bascule d'un potentiel négatif (vers -70 mV) à l'intérieur de la membrane, vers un potentiel positif (vers +30 mV). Cette oscillation ouvre les canaux K^+ , et un flux d'ions potassium sort alors de la cellule, presque aussi rapidement que les ions Na^+ venaient d'y rentrer, ceci induit le retour du potentiel de membrane à son niveau original négatif à l'intérieur de la membrane. Le potentiel d'action se termine en moins de temps qu'il nous en faut pour allumer une lampe et l'éteindre aussitôt. Remarquons que très peu d'ions traversent la membrane cellulaire au cours de ce processus, la concentration d'ions Na^+ et K^+ dans le cytoplasme ne changeant pas significativement lors d'un potentiel d'action. Néanmoins, l'équilibre de ces ions est maintenu en permanence par des **pompes ioniques** chargées d'expulser l'excès d'ions sodium. C'est comme lorsque, sur un voilier dont la coque a une petite fuite, le simple fait d'écoper régulièrement avec un seau permet de garantir que la coque résiste à la pression de l'eau sur laquelle l'embarcation flotte.

Le potentiel d'action est un phénomène électrique compliqué. Les fibres nerveuses se comportent comme des conducteurs (bien qu'elles soient bien moins efficaces que des câbles isolés), et le potentiel d'action engendré à un endroit provoque un nouveau gradient de potentiel entre la région active et les portions voisines de la membrane qui sont au repos. De cette façon, le potentiel d'action est propulsé activement par une onde de dépolarisation qui progresse d'une extrémité à l'autre de la fibre nerveuse.

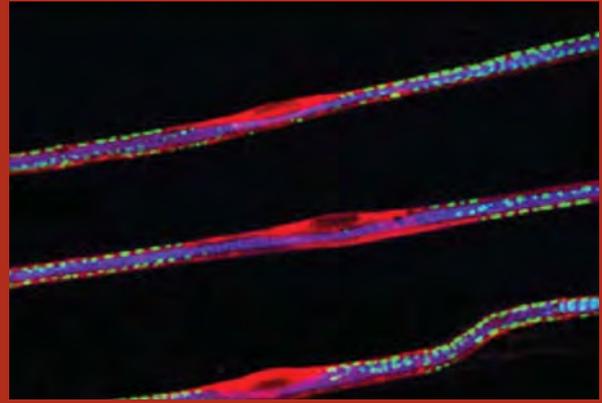
Pour mieux saisir l'idée de conduction du potentiel d'action, on peut faire l'analogie avec le transfert d'énergie au long d'une chaîne de pétards. Le premier allumage déclenche des étincelles fugaces (équivalentes aux ions qui entrent et sortent de l'axone au niveau du potentiel d'action), mais la progression globale de l'onde d'étincelles est bien plus lente. Grâce à ses propriétés exceptionnelles, la membrane des fibres nerveuses récupère ses capacités explosives après une très brève période de silence (**période réfractaire**), s'appropriant ainsi à propager le potentiel d'action suivant.

On sait presque tout cela depuis 50 ans, grâce à des expériences extraordinaires réalisées sur les neurones géants dont sont pourvus certaines créatures marines. La grande taille de leur axone permet aux chercheurs d'y placer des petites électrodes pour suivre les changements de potentiel électrique. De nos jours, une technique moderne d'enregistrement, appelée **patch-clamp**, permet aux neurobiologistes d'étudier le mouvement des ions au travers d'un canal ionique isolé, dans divers types de neurones, et de mesurer très précisément ces courants dans des cerveaux qui ressemblent plus au nôtre.

Isoler les axones

Dans de nombreux axones, les potentiels d'action ne se déplacent pas si vite que cela. Dans d'autres fibres au contraire, ils sautent véritablement le long de l'axone. Cela se produit car de longs segments de l'axone sont entourés par une gaine lipidique et isolante, la **gaine de myéline**, qui est constituée par la membrane de cellules gliales.

Aux frontières de la recherche

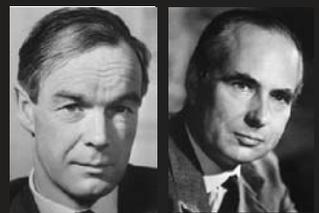


Les fibres nerveuses ci-dessus (axones en violet) sont entourées par des cellules de Schwann (en rouge) qui isolent électriquement l'axone de ses voisins. Les points verts fluorescents montrent un complexe protéique découvert récemment. La rupture de ce complexe provoque une maladie héréditaire qui détruit les muscles.

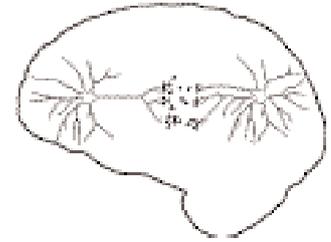
Des recherches récentes nous informent sur les protéines qui constituent la gaine de myéline. Cette couverture empêche les fuites de courant ioniques mais heureusement les cellules gliales laissent à intervalles réguliers quelques espaces découverts, où se concentrent les canaux Na^+ et K^+ . Ces amas denses de canaux ioniques fonctionnent comme des amplificateurs qui relèvent le potentiel d'action à mesure qu'il saute littéralement au long du nerf. Et cela peut aller très vite: dans les axones myélinisés, les potentiels d'action peuvent se déplacer à la vitesse de 100 mètres par seconde!

Une caractéristique essentielle des potentiels d'action est qu'ils se produisent en **tout-ou-rien**: ils changent seulement de fréquence, jamais de taille. Ainsi, une cellule isolée ne peut coder la force ou la durée d'un stimulus qu'en modifiant la fréquence d'émission de ses potentiels d'action. Les axones les plus performants peuvent conduire des trains de potentiels d'action à des fréquences proches de 1000 par seconde.

Alan Hodgkin et Andrew Huxley, du Laboratoire de Biologie Marine de Plymouth découvrirent, grâce à un calmar pourvu d'axones géants, les mécanismes de transmission des influx nerveux. Ceci leur a valu le prix Nobel.



Messagers chimiques



Les potentiels d'action sont transmis, le long des axones, jusqu'aux régions spécialisées où ils contactent les dendrites d'autres neurones: les synapses. Elles comprennent une terminaison pré-synaptique et un élément post-synaptique souvent localisé sur une épine dendritique, séparés par une étroite fente. Les courants électriques chargés de propager l'influx nerveux le long des axones sont incapables de franchir la fente synaptique. La transmission à travers cet espace est réalisée grâce à des messagers chimiques, appelés neurotransmetteurs.

Le transmetteur chimique, stocké dans des sacs sphériques, est disponible pour être libéré dans les jonctions synaptiques

Stockage et libération

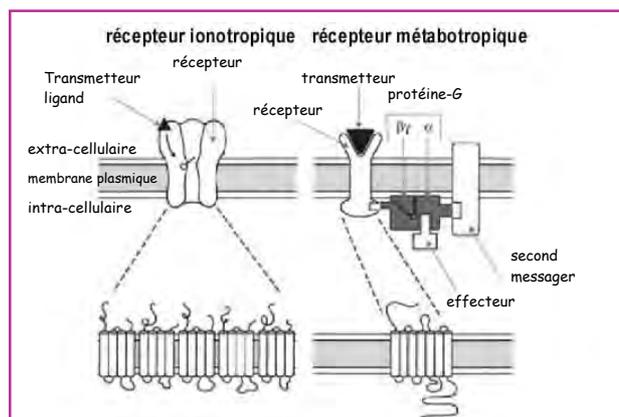
Les neurotransmetteurs sont stockés dans de petits sacs sphériques (les vésicules synaptiques) qui sont localisés dans les terminaisons axonales. Il existe des vésicules de stockage, et d'autres, toutes proches des terminaisons nerveuses, qui sont prêtes à être libérées. L'arrivée d'un potentiel d'action provoque l'ouverture de canaux ioniques qui laissent alors entrer du calcium (Ca^{++}). Ce calcium active des enzymes qui agissent sur une série de protéines pré-synaptiques qui portent des noms exotiques, comme "snare", "tagmine" ou "brévine" - noms rudement bien choisis pour les personnages de cette nouvelle aventure scientifique. Les neurobiologistes viennent tout juste de découvrir que ces protéines s'entrecroisent, se piègent et s'emboîtent les unes dans les autres, pour permettre aux vésicules synaptiques de fusionner avec la membrane, et finalement d'éclater dans la fente synaptique où elle libèrent leurs messagers chimiques.

Le messager se répand alors dans cet espace de 20 nanomètres, appelé fente synaptique. Les vésicules synaptiques se reconstitueront ensuite, une fois que leurs membranes auront été recyclées par la terminaison nerveuse et de nouveau remplies de neurotransmetteurs, pour être plus tard régurgitées à nouveau, dans un processus de recyclage continu. Une fois passé de l'autre côté, ce qui se produit avec une rapidité incroyable - moins d'une milliseconde - le transmetteur interagit avec des structures moléculaires spécialisées qui se trouvent dans la membrane du neurone cible, les **récepteurs**. De plus, des cellules gliales sont aux aguets autour de la fente synaptique. Certaines d'entre elles ont des mini-aspirateurs tout prêts, appelés transporteurs, dont la mission est d'éliminer le neurotransmetteur de la fente.

Ceci libère la voie de tout messager chimique avant qu'un nouveau potentiel d'action n'arrive. Mais rien ne se perd - les cellules gliales traitent les transmetteurs et le renvoient aux terminaisons nerveuses, où il sera stocké jusqu'à nouvelle utilisation. Ce ménage fait par les cellules gliales n'est pas la seule façon dont les synapse sont nettoyées. Parfois, les cellules nerveuse pompent des molécules de transmetteur directement dans leurs terminaisons. Dans d'autres cas, le transmetteur est dégradé dans la fente synaptique par d'autres agents chimiques.

Les messagers ouvrent des canaux ioniques

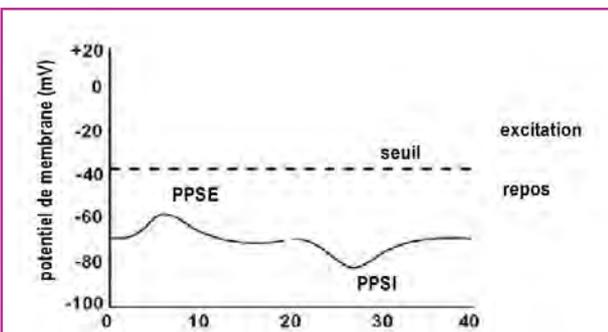
L'interaction des neurotransmetteurs avec les récepteurs ressemble à celle d'une clé de serrure. La liaison du transmetteur (la clé) au récepteur (la serrure) provoque généralement l'ouverture d'un canal ionique - de tels récepteurs sont dits "ionotropiques" (voir Figure). Si le canal ionique laisse entrer des ions positifs (Na^+ ou Ca^{++}), le flux de courant positif entraîne une excitation. Ceci produit une oscillation du potentiel de membrane, que l'on appelle potentiel post-synaptique excitateur (PPSEP). Le plus souvent, un grand nombre de synapses - qui peuvent être actives ou non à chaque instant - convergent sur un même neurone. Lorsque la somme de tous les EPSPs atteint le seuil de déclenchement des potentiels d'action, une nouvelle impulsion se forme et le signal est transmis le long de l'axone du neurone-cible, comme nous l'avons vu au précédent chapitre.



Les récepteurs ionotropiques (à gauche) possèdent un canal à travers lequel passent des ions (comme Na^+ et K^+). Le canal est fait de cinq sous-unités arrangées en cercle. Les récepteurs métabotropiques (à droite) ne possèdent pas de canal, mais sont couplés à des protéines-G localisées à l'intérieur de la cellule et capables de transmettre le message.

Le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau est le **glutamate**. Mais la grande précision des opérations neuronales nécessite souvent que l'excitation de certains neurones soit accompagnée par la cessation d'activité d'autres neurones. Ceci est rendu possible par l'**inhibition**. Dans les **synapses inhibitrices**, l'activation des récepteurs provoque l'ouverture de canaux ioniques qui laissent entrer des ions chargés négativement, et engendrent une modification du potentiel de membrane appelé potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI, voir Figure). Celui-ci empêche la dépolarisation de la membrane, et donc le déclenchement d'un potentiel d'action par le corps cellulaire du neurone-cible. Il y a deux neurotransmetteurs inhibiteurs: **le GABA et la glycine**.

La transmission synaptique est un phénomène très rapide: 1/1000ème de seconde seulement se passe entre l'arrivée d'un potentiel d'action à une synapse et la genèse d'un PPSE dans le neurone suivant. La libération de glutamate par les synapses des différents neurones qui convergent sur un neurone receveur doit être synchronisée dans un intervalle de temps très bref pour que les PPSE s'additionnent efficacement et déclenchent une nouvelle impulsion dans ce neurone postsynaptique. L'inhibition doit, elle aussi, opérer dans le même intervalle pour réduire efficacement l'activité neuronale.



Le potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) est une élévation du potentiel de membrane depuis -70 mV vers une valeur plus proche de 0 mV. Un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) produit l'effet opposé.

Des messagers qui modulent

La chasse aux possibles messagers excitateurs et inhibiteurs a révélé que les neurones libèrent bien d'autres substances chimiques. Beaucoup d'entre elles influent sur les mécanismes nerveux en interagissant avec des ensembles de protéines membranaires formant des **récepteurs métabotropiques**. Ces récepteurs ne possèdent pas de canal ionique, ne sont pas systématiquement localisés au niveau des synapses et, fait encore plus remarquable, n'induisent pas le déclenchement de potentiels d'action. Actuellement, nous pensons que ces récepteurs ajustent ou modulent les nombreux processus chimiques qui se produisent dans les neurones, c'est pourquoi l'action des récepteurs métabotropiques est appelée **neuro-modulation**.

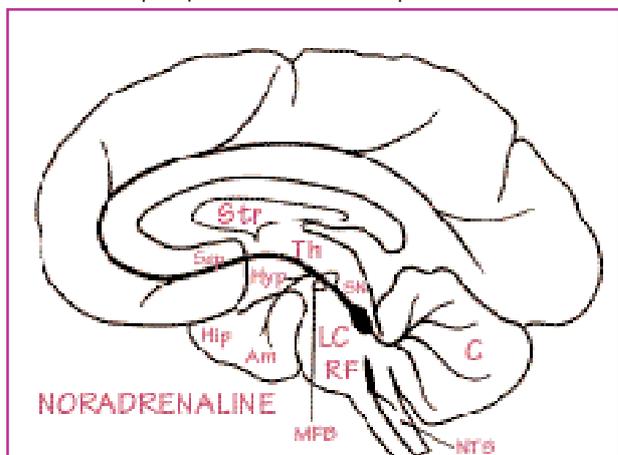
Les récepteurs métabotropiques sont généralement inclus dans des particules complexes qui relient l'extérieur de la cellule à des enzymes localisées à l'intérieur, qui influencent son métabolisme. Quand un neurotransmetteur est reconnu et lié à un récepteur métabotropique, des molécules-ponts appelées **protéines-G**, sont activées en même temps que d'autres enzymes liées à la membrane. On peut donc comparer la liaison entre le neurotransmetteur et un récepteur métabotropique à une clé de démarrage.

Elle n'ouvre pas de porte pour les ions, comme les récepteurs ionotropiques, mais active des messagers secondaires qui déclenchent une séquence de réactions biochimiques (voir Figure). Le moteur métabolique de la cellule se met alors à tourner. Les effets neuromodulateurs se traduisent par des changements au niveau des canaux ioniques, des récepteurs, des transporteurs ou même de l'expression de gènes. Comparés aux modifications provoquées par les neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs, ces changements sont plus lents à démarrer mais durent plus longtemps et leurs effets s'étendent bien au-delà de la synapse. Bien qu'ils ne provoquent pas de potentiel d'actions, les neuromodulateurs ont des conséquences importantes sur le trafic des impulsions dans les réseaux neuronaux.

Identifier les messagers

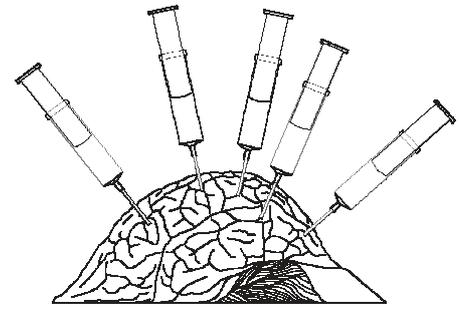
L'**acétylcholine**, la **dopamine** et la **noradrénaline** sont quelques uns des nombreux messagers qui agissent sur des récepteurs couplés à des protéines-G. Les neurones qui libèrent ces transmetteurs ont des effets variés sur leurs cibles. Ils possèdent également une organisation anatomique remarquable: ils sont très peu nombreux, mais leurs axones s'étendent profusément dans tout le cerveau (voir Figure). Il n'y a que 1600 neurones à noradrénaline dans le cerveau humain, mais ceux-ci envoient des axones vers toutes les régions du cerveau et de la moelle épinière. Ces neuromodulateurs ne transmettent pas des informations sensorielles précises, ils servent plutôt à syntoniser l'activité d'ensembles de neurones dispersés et en améliorent ainsi la performance.

La noradrénaline est libérée en réponse à la nouveauté ou au stress et aide les individus à organiser les réponses complexes à ces défis. De nombreux réseaux doivent "savoir" que l'organisme est en proie à un stress. La dopamine joue sur les centres cérébraux associés aux émotions positives, et permet de récompenser l'animal dans certaines situations (voir Chapitre 4). L'acétylcholine, quant à elle, agit selon les deux modes, à la fois sur des récepteurs ionotropiques et métabotropiques. Premier neurotransmetteur à être découvert, elle met en jeu des mécanismes ioniques pour transmettre les signaux entre les motoneurones et les fibres musculaires striées, au niveau des jonctions neuromusculaires. Mais elle fonctionne aussi comme un neuromodulateur lorsque, par exemple, nous voulons focaliser notre attention sur quelque chose. Elle ajuste alors finement les neurones du cerveau pour qu'ils ne tiennent compte que des informations pertinentes.



Les cellules à noradrénaline sont localisées dans le locus coeruleus (LC). Leurs axones se terminent dans le diencéphale, comme par exemple dans l'hypothalamus (Hyp), mais aussi dans le cervelet (C) ou dans l'écorce cérébrale.

Le cerveau et la drogue



Beaucoup de gens éprouvent un désir permanent d'altérer leur niveau de conscience en utilisant des drogues. Certains prennent des drogues stimulantes pour les aider à rester éveillés et danser toute la nuit. D'autres utilisent des sédatifs pour calmer leurs nerfs, ou encore des substances qui leur permettent d'expérimenter des états de conscience différents et d'oublier les problèmes quotidiens. Toutes ces drogues interagissent d'une manière ou d'une autre avec les neurotransmetteurs et les autres messagers chimiques du cerveau. Dans la plupart des cas, les drogues détournent de leur nature les systèmes cérébraux responsables pour le plaisir et la récompense - processus psychologiques essentiels pour manger, dormir, avoir une relation sexuelle ou encore pour l'apprentissage et la mémoire.

Le chemin vers la toxicomanie

Les drogues qui agissent sur le cerveau ou sur son apport sanguin peuvent être d'une grande utilité - comme celles qui soulagent la douleur. L'usage de drogues récréatives a un but bien différent, et le problème est qu'il peut conduire à l'abus. Un usager peut très facilement devenir **dépendant** ou même **intoxiqué**. Il ou elle sentira alors les symptômes physiques et psychologiques très désagréables du manque, lorsqu'il ou elle tentera de cesser sa consommation de drogue. Cet état de dépendance peut conduire l'usager à rechercher la drogue à n'importe quel prix, bien que cela soit évidemment nuisible à son travail, sa santé et sa famille. Dans des cas extrêmes, l'usager peut être conduit à commettre un crime pour payer la drogue.

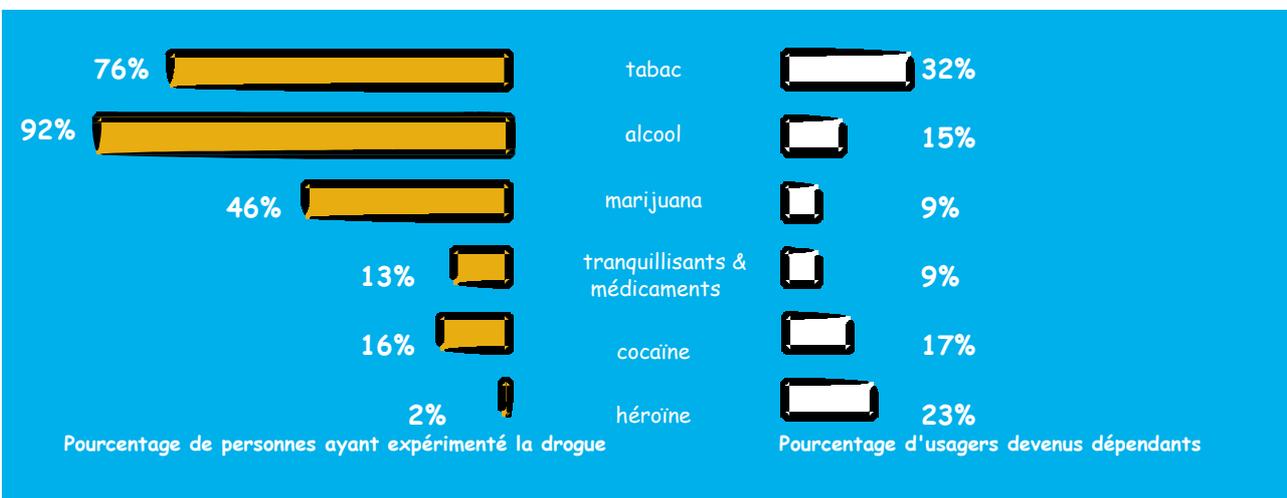
Heureusement, tous ceux qui essaient une drogue récréative n'en deviennent pas dépendants. La capacité des différentes drogues à entraîner la dépendance est très variable: allant d'un risque élevé - comme dans le cas de la **cocaïne**, de l'**héroïne** et de la **nicotine** - à un risque plus bas, comme pour l'**alcool**, le **cannabis**, l'**ecstasy** ou les **amphétamines**.

Pendant que la dépendance se développe, le corps et le cerveau s'adaptent progressivement à la présence répétée de la drogue, mais ce qui se passe vraiment dans le cerveau demeure un mystère. Bien que les sites primaires d'action de l'héroïne, des amphétamines, de la nicotine, de la cocaïne et du cannabis soient différents, toutes ces drogues ont en commun la capacité de promouvoir la libération, dans certaines régions cérébrales, d'un messager chimique appelé **dopamine**. Bien que celle-ci ne déclenche pas forcément un mécanisme "de plaisir", on pense que la libération de dopamine induite par les drogues est un événement commun qui conduit à la voie du "plaisir" dans le cerveau. Elle représenterait un signal qui incite la personne à continuer sa consommation de drogue.

Les drogues récréatives: Comment elles fonctionnent? Quels sont les risques?

L'alcool

L'alcool agit sur les systèmes de neurotransmetteurs du cerveau en déprimant les signaux excitateurs et en facilitant l'inhibition de l'activité nerveuse. Les effets de l'alcool passent par une phase de relâchement et de bonne humeur - après un verre -, puis évoluent vers une phase de somnolence et la perte de conscience. C'est pourquoi la police est si sévère quand il s'agit de "boire ou conduire", et aussi pourquoi la plupart des gens acceptent et encouragent cette attitude sévère. Certaines personnes qui boivent deviennent très agressives et même violentes, et presque 1 personne sur 10 qui boit régulièrement deviendra un alcoolique dépendant. La consommation à long terme détruit le corps, surtout le foie, et peut provoquer des dégâts irréversibles dans le cerveau. Les femmes enceintes qui boivent courent le risque d'avoir un bébé avec des lésions cérébrales et un QI bas. En France, plus de 45.000 personnes meurent chaque année de maladies causées par l'alcool.





"Crâne avec une cigarette allumée", Vincent Van Gogh 1885.

La nicotine

La **nicotine** est le principe actif de tous les produits dérivés du tabac. Elle agit sur les récepteurs cérébraux qui reconnaissent normalement le neurotransmetteur acétylcholine et facilite les mécanismes naturels d'éveil et d'alerte. Ce n'est donc pas étonnant que les fumeurs disent que la cigarette les aide à se concentrer et les apaise. Le problème est que la nicotine est fortement addictive et de nombreux fumeurs invétérés continuent à fumer simplement pour ne pas subir les effets désagréables du manque quand ils s'arrêtent, alors que le plaisir a disparu depuis longtemps. Bien qu'elle n'ait pas d'effet toxique sur le cerveau, la fumée du tabac est extrêmement nocive pour les poumons et l'exposition à long terme peut provoquer le cancer des poumons et des maladies cardiopulmonaires. En France, plus de 66,000 personnes meurent chaque année de maladies liées au tabac.

Le cannabis

Le **cannabis** est une énigme, car il joue sur un important système cérébral qui utilise des neurotransmetteurs naturels dont la structure chimique est très voisine de celle du cannabis. Ce système contrôle le tonus musculaire et ajuste la sensibilité à la douleur. Utilisé avec sagesse et dans un contexte médical, le cannabis peut être une drogue très utile. C'est une drogue intoxicante qui peut être agréable et relaxante, et qui produit un état onirique dans lequel la perception des sons, des couleurs et du temps est subtilement altérée. Apparemment, personne n'est jamais mort d'un surdosage, mais certains usagers peuvent ressentir des attaques de panique déplaisantes après de fortes doses. Presque la moitié des français et françaises âgés de moins de 30 ans a consommé au moins une fois du cannabis. Certains pensent qu'il devrait être légalisé - ce qui permettrait également de rompre la chaîne entre l'approvisionnement de cette drogue et d'autres qui sont bien plus dangereuses. Malheureusement, comme avec la nicotine, fumer est la manière la plus efficace d'ingérer le cannabis, et sa fumée de contient le même mélange de poisons que celles des cigarettes (qui plus est, le cannabis est souvent mélangé à du tabac). Les fumeurs de cannabis peuvent développer des maladies pulmonaires, voire un cancer du poumon - bien que cela n'ait pas encore été prouvé.

Environ un usager sur dix peut devenir dépendant, ce que savent très bien les revendeurs! La consommation excessive et répétée est incompatible avec la conduite ou un travail exigeant sur le plan intellectuel; des expériences ont démontré que les personnes intoxiquées par le cannabis sont incapables d'effectuer des tâches mentales complexes. Enfin, et bien que ce ne soit pas encore prouvé, des indices suggèrent qu'une consommation élevée puisse déclencher, chez les individus à risque, la schizophrénie, une maladie mentale (voir p.51).

Les amphétamines

Les **amphétamines** sont des substances synthétiques comme la "dexedrine", le "speed", ou le dérivé métamphétaminique appelé "ecstasy". Ces drogues agissent sur le cerveau en provoquant la libération de deux neurotransmetteurs naturels. Le premier est la dopamine - ce qui explique probablement l'hyper-éveil et la forte sensation de plaisir des amphétamines. Le second est la sérotonine - ce qui expliquerait leur capacité de provoquer une sensation de bien-être et un état qui peut aller jusqu'à des hallucinations. La dexedrine et le speed provoquent surtout une libération de dopamine, l'ecstasy surtout de sérotonine. Un hallucinogène encore plus puissant, le d-LSD, agit aussi sur la sérotonine du cerveau. Les amphétamines sont de puissants psychostimulants et peuvent être dangereux - surtout en cas de dosage excessif. Des expériences sur des animaux ont montré que l'ecstasy peut provoquer une réduction durable, peut-être même permanente, des cellules à sérotonine. Ceci expliquerait "la déprime du milieu de semaine" dont souffrent les personnes qui prennent de l'ecstasy tous les week-ends. Chaque année, des dizaines de jeunes meurent après avoir pris de l'ecstasy. La dexedrine et le speed peuvent provoquer des psychoses effrayantes, de type schizophrénique. Quelqu'un essaiera probablement de vous convaincre un jour que le speed aide à réussir un examen, mais cela est faux. Ça n'aidera pas.

L'héroïne

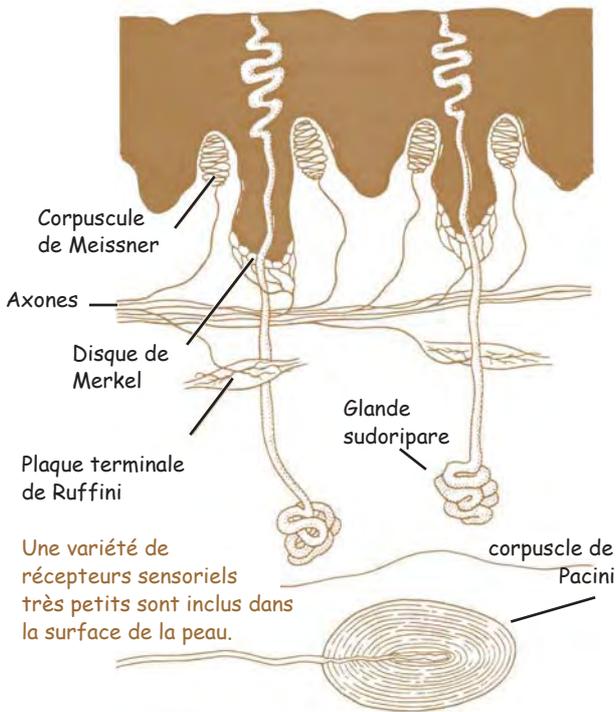
L'**héroïne** est une substance synthétique dérivée de la morphine végétale. Comme le cannabis, elle détourne un système cérébral qui utilise des neurotransmetteurs naturels, appelés endorphines. Ces endorphines sont importantes pour contrôler la douleur - et les médicaments qui miment leur action sont très utiles en médecine. L'héroïne s'injecte ou se fume, et provoque immédiatement une sensation de plaisir - probablement à cause de l'effet des endorphines sur le système de récompense. Elle est fortement addictive et, à mesure que la dépendance s'installe, ces sensations agréables sont rapidement remplacées par un état permanent de "manque". C'est une drogue très dangereuse qui peut tuer même après un léger surdosage (elle supprime les réflexes respiratoires). L'héroïne a ruiné la vie de nombreuses personnes.

La cocaïne

La **cocaïne** est un autre dérivé de plante qui provoque une intense sensation de plaisir et agit aussi comme un puissant psychostimulant. Comme les amphétamines, la cocaïne augmente la quantité de dopamine et de sérotonine disponibles dans le cerveau. Mais, comme l'héroïne, c'est une drogue très dangereuse. Les gens qui sont intoxiqués, surtout après l'avoir fumée sous forme de "crack", peuvent devenir très violents et agressifs, et il y a toujours un risque de mort par surdosage. Le taux de dépendance est élevé, et le coût d'une consommation régulière entraîne de nombreuses personnes vers la criminalité.

Le toucher et la douleur

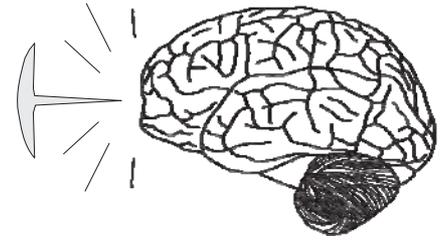
Le toucher est spécial - une poignée de main, un baiser, un baptême. Il permet notre premier contact avec le monde. Plusieurs types de récepteurs répartis dans tout notre corps détectent différents aspects du monde somato-sensoriel (toucher, température et position du corps) et d'autres encore s'occupent des sensations douloureuses. Leur puissance de discrimination varie selon les régions du corps : ils sont extraordinairement sensibles à certains endroits comme au bout des doigts. L'exploration active est également importante, témoignant d'étroites interactions avec le système moteur. La douleur sert à nous informer et à nous avertir des dommages causés à notre corps. Elle produit de fortes réactions émotives et est soumise à de puissants contrôles dans le corps et le cerveau.



Tout commence dans la peau

Dans les couches dermiques de la peau, sous la surface, se trouvent plusieurs types de récepteurs minuscules. Portant le nom des scientifiques qui les ont identifiés en premier au microscope, les corpuscules de **Pacini** et de **Meissner**, les disques de **Merkel** et les terminaisons de **Ruffini** permettent de sentir différents aspects du toucher.

Tous ces récepteurs comportent des canaux ioniques qui s'ouvrent en réponse à une déformation mécanique, ce qui déclenche des potentiels d'action qui peuvent être enregistrés expérimentalement avec des électrodes fines. Des expériences étonnantes ont été faites il y a quelques années par des scientifiques qui ont expérimenté sur eux-mêmes, en insérant des électrodes dans leur propre peau pour enregistrer des nerfs sensoriels, un à la fois. A partir de ces expériences et d'autres semblables faites sur des



animaux anesthésiés, nous savons maintenant que les deux premiers types de récepteurs s'adaptent rapidement et donc répondent mieux à des déformations rapides (sensations de **vibration** et d'**agitation**), le disque de Merkel répond bien à une pression soutenue sur la peau (sensation de **pression**) tandis que les terminaisons de Ruffini répondent aux changements de pression plus lents.

Au sujet des récepteurs somatosensoriels, un concept important est celui de **champ récepteur**. C'est la zone de peau pour laquelle répond chaque récepteur. Les corpuscules de Pacini ont des champs récepteurs beaucoup plus grands que ceux de Meissner. Ensemble, ces corpuscules et les autres récepteurs permettent que vous puissiez sentir des choses sur toute la surface de votre corps. Quand ils détectent un stimulus, les récepteurs envoient des impulsions le long des nerfs sensoriels jusqu'aux racines dorsales de la moelle épinière. Les axones reliant les récepteurs du toucher à la moelle épinière sont des fibres myélinisées de grand diamètre qui véhiculent l'information depuis la périphérie vers le cortex cérébral extrêmement rapidement. Le froid, la chaleur et la douleur sont détectés par des axones plus minces aux terminaisons "nues", qui transmettent l'information plus lentement. Les récepteurs de la température sont également capables d'**adaptation** (voir l'expérience dans l'encadré). Les signaux du toucher passent par des stations de relais dans le bulbe rachidien et le thalamus, avant d'être envoyés dans l'aire corticale sensorielle primaire appelée **cortex somatosensoriel**. Les nerfs croisent la ligne médiane du corps de sorte que le côté droit du corps est représenté dans l'hémisphère gauche du cerveau et vice versa.



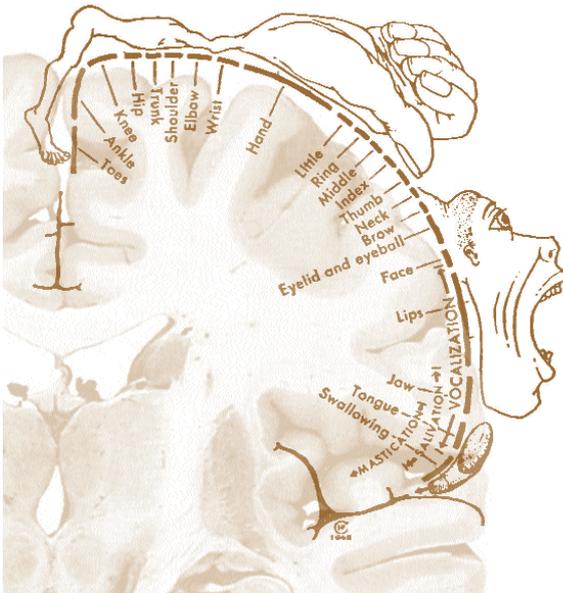
Une expérience sur l'adaptation à la température

Cette expérience est très simple. Vous avez besoin d'une tige de métal d'environ un mètre de long, comme un porte-serviette, et de deux seaux d'eau. L'un doit contenir de l'eau assez chaude, l'autre de l'eau aussi froide que possible. Mettez la main gauche dans un seau et la main droite dans l'autre, et gardez-les ainsi pendant au moins une minute. Sortez-les alors, séchez-les très rapidement et prenez la tige de métal des deux mains. Les deux extrémités de la tige semblent être à des températures différentes. Pourquoi?

L'information tactile est représentée de façon ordonnée à la surface du cortex somatosensoriel, sous la forme d'une **carte de la surface du corps**. Certaines parties du corps, telles que le bout des doigts et la bouche, présentent une forte densité de récepteurs et un nombre également plus élevé de nerfs sensoriels. D'autres régions, comme le dos, ont bien moins de récepteurs et de nerfs. Cependant, dans le cortex

somatosensoriel, la densité des neurones est uniforme. Par conséquent, la carte de la surface du corps dans le cortex est très déformée. On appelle parfois « **homoncule sensoriel** » cette représentation curieusement tordue d'une personne selon la densité des récepteurs tactiles sur la surface des différentes parties du corps.

Vous pouvez tester cette sensibilité différentielle des différentes régions du corps avec le **test de discrimination de deux points**. Pliez quelques trombones en forme de U, certains avec les bouts distants de 2 ou 3 centimètres, d'autres beaucoup plus rapprochés. Puis, avec les yeux bandés, demandez à un ami de toucher diverses parties de votre corps avec les bouts des trombones. Sentez-vous une ou deux pointes ? Sentez-vous parfois une seule pointe alors que l'on vous touche réellement avec les deux ? Pourquoi ?



L'homoncule. L'image d'une personne est dessinée à la surface du cortex somatosensoriel, la taille de chaque partie du corps étant proportionnelle au nombre de ses récepteurs tactiles. Elle est toute déformée.

Le pouvoir exquis de la discrimination

La capacité de percevoir des détails fins varie considérablement selon les parties du corps; elle est développée au maximum dans le bout des doigts et les lèvres. La peau est suffisamment sensible pour distinguer un point dont le relief est inférieur à 1/100^e de millimètre - si vous le caressez à la manière d'une personne aveugle qui lit en Braille. Un domaine de recherche actif vise à comprendre comment les différents types de récepteurs contribuent à différentes tâches comme distinguer les textures ou identifier la forme d'un objet.

Le toucher n'est pas simplement un sens passif qui répond seulement à ce qu'il reçoit. Il est également impliqué dans le **contrôle actif du mouvement**. Les neurones du cortex moteur qui commandent les muscles qui permettent de bouger les doigts reçoivent des informations sensorielles des récepteurs tactiles du bout des doigts. Rien n'est plus efficace pour détecter un objet qui commence à glisser de votre main qu'une communication rapide entre les systèmes sensoriel et moteur. L'interaction entre ces systèmes commence dès les premiers relais dans la moelle épinière, y compris la rétroaction proprioceptive vers les neurones moteurs, et elle se poursuit à tous les niveaux du système somatosensoriel.

Les cortex primaires sensoriels et moteur sont d'ailleurs côte à côte dans le cerveau.

L'**exploration active** est cruciale pour le sens du toucher. Imaginez que vous essayez de distinguer des différences subtiles de texture, comme celles qui existent entre différents tissus ou catégories de papier sablé. Parmi les conditions suivantes, lesquelles permettent la meilleure discrimination ?

- Placer le bout des doigts sur les échantillons ?
- Déplacer le bout des doigts sur les échantillons ?
- Avoir une machine qui déplace les échantillons sur le bout de vos doigts ?

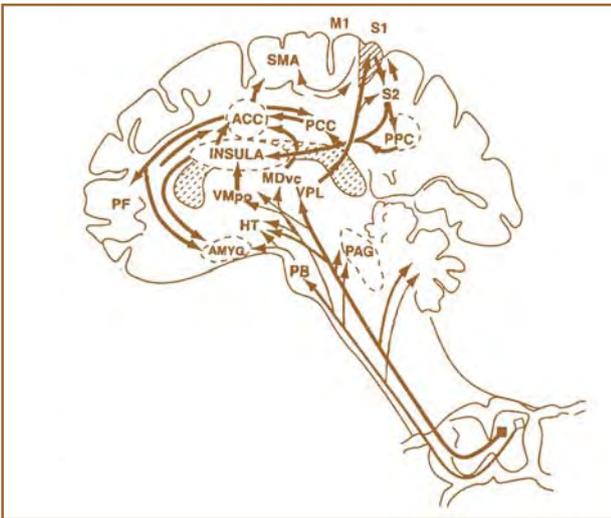
Les résultats de telles expériences comportementales nous font nous demander à quel endroit du cerveau l'information sensorielle est analysée. L'imagerie fonctionnelle du cerveau suggère que l'identification tactile de textures ou d'objets implique différentes régions du cortex. L'imagerie permet aussi de commencer à comprendre la **plasticité corticale** en révélant que la carte corticale du corps peut changer selon l'expérience. Par exemple, les aveugles qui lisent en Braille ont une représentation corticale plus grande de l'index utilisé pour la lecture, et les gens qui jouent d'instruments à cordes ont une représentation corticale agrandie des doigts de la main gauche.

La douleur

Bien que souvent classée avec le toucher comme un autre sens de la peau, la douleur est en réalité un système propre, aux fonctions et à l'organisation anatomique très différentes. Ses principales caractéristiques sont qu'elle est désagréable, qu'elle varie considérablement d'un individu à l'autre et, étonnamment, que l'information fournie par les récepteurs de douleur apporte peu de détails sur la nature du stimulus (il y a peu de différence entre la douleur due à une abrasion et celle due à une piqûre d'ortie). Dans l'Antiquité, les Grecs considéraient la douleur comme une émotion plutôt qu'une sensation.

L'enregistrement de fibres sensorielles isolées chez des animaux montre qu'elles répondent aux stimulus qui endommagent les tissus ou qui pourraient le faire : un stimulus mécanique intense (comme un pincement), une chaleur intense, et différents stimulus chimiques. Mais de telles expériences ne nous apprennent rien sur l'expérience subjective de la douleur.

Les techniques de biologie moléculaire ont permis de découvrir la structure et les caractéristiques d'un certain nombre de récepteurs de la douleur ou **nocicepteurs**. Ceux-ci comprennent les récepteurs qui répondent à la chaleur au-dessus de 46°C, à l'acidité des tissus et - encore une découverte étonnante - à la substance active des piments. Les gènes des récepteurs répondant aux stimulations mécaniques intenses n'ont pas encore été identifiés, mais ils doivent pourtant exister. Deux classes de fibres afférentes périphériques répondent aux stimulus nocifs : des fibres myélinisées relativement rapides, appelées **fibres Aδ (A delta)**, et les **fibres C**, très fines, lentes, non myélinisées. Ces deux types de nerfs entrent dans la moelle épinière, où ils établissent des contacts (synapses) avec une série de neurones qui se projettent jusqu'au cortex cérébral. Ces voies ascendantes sont parallèles, l'une traitant la localisation de la douleur (semblable à la voie du toucher), l'autre étant responsable de l'aspect émotionnel de la douleur.



Voies ascendantes de la douleur partant d'une région de la moelle épinière (en bas) et montant jusqu'à plusieurs zones du tronc cérébral et du cortex, y compris le cortex cingulaire antérieur (ACC) et l'insula.

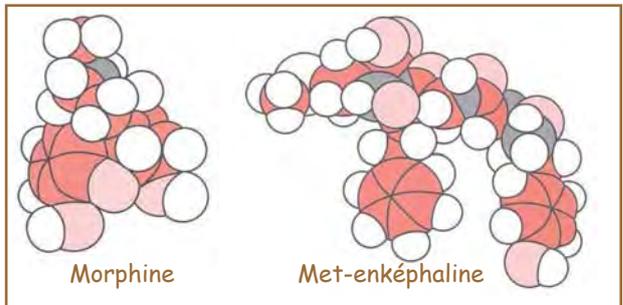
Cette deuxième voie projette vers des régions cérébrales très différentes du cortex somatosensoriel, qui comprennent le **cortex cingulaire antérieur** et l'**insula**. Dans des expériences d'imagerie cérébrale, en utilisant l'hypnose, il a été possible de séparer la sensation de douleur en tant que telle de son aspect désagréable.

Les sujets ont immergé leurs mains dans de l'eau extrêmement chaude puis ont été soumis à la suggestion hypnotique qu'augmentait ou diminuait soit l'intensité de la douleur soit son côté désagréable. En utilisant la tomographie par émission de positons (PET scan), on a constaté que changer ainsi l'intensité de la douleur activait le cortex somatosensoriel, tandis que l'expérience désagréable de la douleur activait le cortex cingulaire antérieur.

Une vie sans douleur?

Etant donné notre désir d'éviter les sources de douleur, comme le dentiste, on pourrait imaginer qu'une vie sans douleur serait bonne. Rien n'est moins sûr. En effet, une des fonctions principales de la douleur est de nous permettre d'apprendre à éviter les situations qui provoquent la douleur. Les potentiels d'action dans les nerfs nocicepteurs qui entrent dans la moelle épinière déclenchent des réflexes protecteurs automatiques, tels que le réflexe de retrait. Ils fournissent également l'information qui permet d'apprendre à éviter des situations dangereuses ou menaçantes.

Une autre fonction principale de la douleur est l'inhibition de l'activité - le repos qui permet la guérison après des dommages aux tissus. Naturellement, dans certaines situations, il est important de ne pas empêcher l'action et les réactions de fuite. Pour aider à faire face dans ces situations, des mécanismes physiologiques ont évolué afin de supprimer ou d'augmenter la douleur. Le premier de ces mécanismes modulateurs à avoir été découvert est la libération d'**analgésiques endogènes**. Dans des situations où il existe un risque élevé de blessures, comme chez des soldats au combat, la sensation de douleur est supprimée jusqu'à un niveau étonnant - vraisemblablement parce que ces substances analgésiques sont libérées. Des expériences sur des animaux ont démontré que la stimulation électrique de certaines zones du cerveau comme la matière grise périaqueducule entraîne une élévation du seuil de douleur. Ce phénomène passe par une voie descendante qui va du mésencéphale à la moelle épinière.



Ce système implique un certain nombre de transmetteurs chimiques, comprenant les opioïdes endogènes comme la **met-enképhaline**. La morphine est un analgésique qui agit sur les mêmes récepteurs que certains opioïdes endogènes.

Le phénomène inverse, quand la sensibilité à la douleur est accrue, s'appelle **hyperalgésie**. Le seuil de douleur baisse, l'intensité de la douleur augmente, et la région du corps où la douleur est ressentie peut s'étendre. Il peut même y avoir sensation de douleur en l'absence de stimulation nocive, ce qui peut constituer un problème clinique sérieux. L'hyperalgésie englobe la sensibilisation des récepteurs périphériques ainsi que des phénomènes complexes à divers niveaux des voies ascendantes.

Ceux-ci incluent l'interaction entre l'excitation et l'inhibition chimiques. L'hyperalgésie observée dans des états de douleur chronique résulte d'une augmentation de l'excitation et d'une baisse de l'inhibition. Cela est principalement dû à des changements dans la réponse des neurones qui traitent l'information sensorielle. Des modifications importantes se produisent dans les molécules réceptrices qui médient l'action des neurotransmetteurs impliqués. Malgré de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes cellulaires de l'hyperalgésie, le traitement clinique de la douleur chronique demeure malheureusement insuffisant.

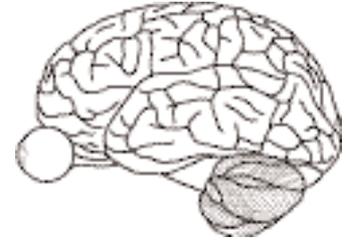
Aux frontières de la recherche



La médecine chinoise traditionnelle emploie un procédé appelé "acupuncture" pour soulager la douleur. Cela implique des aiguilles fines, insérées dans la peau à des endroits particuliers du corps le long de ce qui s'appelle les méridiens. La personne qui traite le patient fait alors tourner ou vibrer ces aiguilles. De fait, cela soulage la douleur mais, jusqu'à récemment, personne ne savait exactement pourquoi.

Il y a quarante ans, un laboratoire de recherche a été installé en Chine pour découvrir comment fonctionne l'acupuncture. Ses résultats indiquent que la stimulation électrique à une certaine fréquence de vibration déclenche la libération d'opioïdes endogènes appelés endorphines, tels que la met-enképhaline, alors que la stimulation à une autre fréquence active un système sensible aux dynorphines. Ce travail a mené au développement d'une machine électrique peu coûteuse (à gauche) qui peut être utilisée pour soulager la douleur au lieu de médicaments. Une paire d'électrodes est placée aux points "Heku" sur la main (à droite), d'autres au site de la douleur.

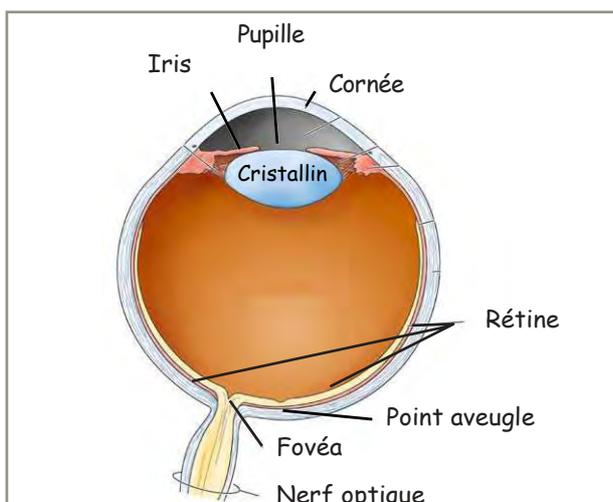
La vision



Les humains sont des animaux très visuels, employant constamment leurs yeux pour prendre des décisions au sujet du monde qui les entoure. Avec nos yeux dirigés vers l'avant, comme les autres primates, nous utilisons la vision pour détecter les nombreux éléments de notre environnement qui sont éloignés de notre corps. La lumière est une forme d'énergie électromagnétique qui entre par nos yeux, où elle agit sur des photorécepteurs dans la rétine. Cela déclenche des processus par lesquels des impulsions neurales sont produites puis voyagent par les voies et les réseaux du cerveau visuel. Des voies séparées vers le mésencéphale et le cortex cérébral s'occupent de fonctions visuelles différentes : détecter et représenter le mouvement, la forme, la couleur et d'autres aspects du monde visuel. Certains de ces aspects sont accessibles à la conscience, mais pas tous. Dans le cortex, des neurones répartis dans de nombreuses aires visuelles distinctes sont spécialisés dans l'élaboration de différents types de décisions visuelles.

La lumière dans l'œil

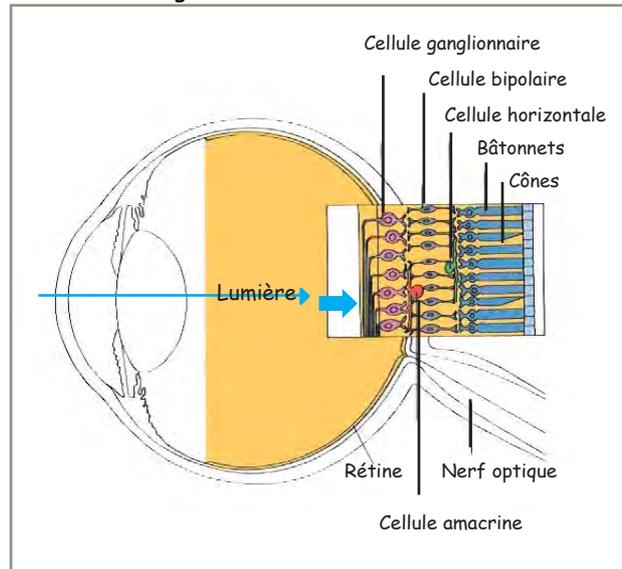
La lumière entre dans l'œil par la **pupille** et est focalisée, par la **cornée** et le **cristallin**, sur la **rétine** au fond de l'œil. La pupille est entourée par un **iris pigmenté** qui peut s'agrandir ou se contracter, rendant la pupille plus grande ou plus petite quand varient les niveaux de lumière. Il est normal de supposer que l'œil agit comme un appareil photo, formant une « image » du monde, mais c'est une métaphore fautive à plusieurs égards. D'abord, il n'y a jamais une image statique parce que les yeux se déplacent toujours. En second lieu, même si une image sur la rétine devait envoyer une image dans



L'œil humain. Le cristallin fait converger la lumière qui entre dans l'œil sur la rétine située au fond. Là, des récepteurs détectent l'énergie et, par un processus de transduction, provoquent des potentiels d'action qui voyagent dans le nerf optique.

le cerveau, "voir" cette deuxième image nécessiterait alors qu'une autre personne la regarde - une personne à l'intérieur du cerveau! Pour éviter une telle régression infinie, qui n'explique rien en fin de compte, considérons ce problème très complexe que le cerveau visuel doit résoudre : comment utiliser les messages codés par les yeux pour interpréter le monde visuel et prendre des décisions en conséquence.

Disposés sur toute la surface de la rétine, 125 millions de **photorécepteurs** répondent à la lumière qui les frappe en produisant de minuscules potentiels électriques. Passant par les synapses d'un réseau de cellules rétiniennes, ces signaux activent alors les **cellules ganglionnaires** dont les axones se rassemblent pour former le **nerf optique**. Ceux-ci entrent dans le cerveau, où ils transmettent des potentiels d'action à différentes régions visuelles aux fonctions distinctes.



La rétine. La lumière traverse les fibres du nerf optique et un réseau des cellules (dont les cellules bipolaires) pour atteindre les bâtonnets et les cônes au fond de la rétine.

On a appris beaucoup de choses sur cette première étape du traitement visuel. Les photorécepteurs les plus nombreux, appelés les **bâtonnets**, sont environ 1000 fois plus sensibles à la lumière que l'autre type de récepteurs, moins abondants, appelés les **cônes**. En gros, on voit la nuit avec les bâtonnets et le jour avec les cônes. Il y a trois types de cônes, sensibles à différentes longueurs d'onde. C'est une simplification exagérée de dire que les cônes produisent simplement la vision en couleurs, mais du moins ils lui sont essentiels. S'ils sont surexposés à une lumière d'une seule couleur, les pigments des cônes s'adaptent puis diminuent leur contribution à la perception de la couleur pour un court laps de temps (voir l'expérience dans l'encadré).

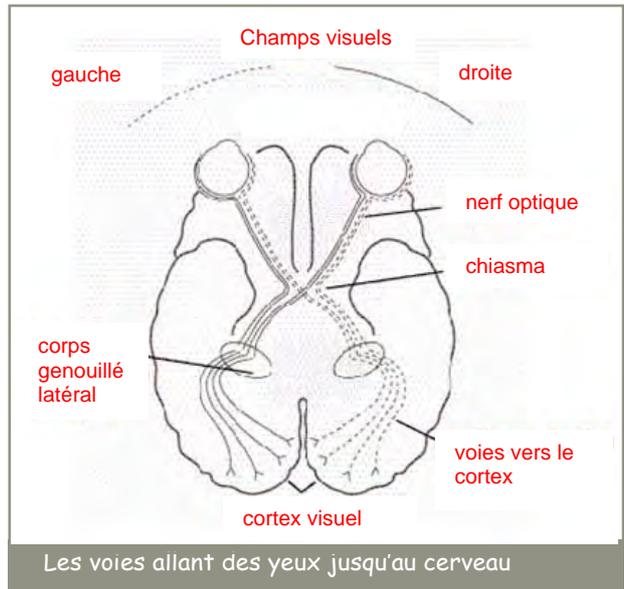
Au cours des 25 dernières années, des découvertes importantes ont été faites sur le processus de la **phototransduction** (la conversion de la lumière en signaux électriques dans les bâtonnets et les cônes), sur la base génétique de l'incapacité à distinguer les couleurs, due à l'absence de certains pigments visuels, et aussi sur la fonction du réseau rétinien et la présence de deux types de cellules ganglionnaires. Environ 90% de ces cellules sont très petites, alors que 5% sont de grandes cellules **magnocellulaires** (« de type M »). Nous verrons plus tard que certaines anomalies des cellules de type M peuvent causer la dyslexie (chapitre 9).

Une expérience sur l'adaptation à la couleur

Concentrez-vous sur la petite croix (+) entre les deux grands cercles pendant au moins 30 s. Déplacez ensuite votre regard vers la croix du dessous. Les deux cercles "jaunes" sembleront être de différentes couleurs. Pouvez-vous imaginer pourquoi cela s'est produit ?

Les étapes suivantes du traitement visuel

Le **nerf optique** de chaque oeil se projette vers le cerveau. Les fibres de chaque nerf se rencontrent à un endroit appelé **chiasma optique** ; la moitié d'entre elles "croisent" de l'autre côté où elles rejoignent la moitié des fibres de l'autre nerf optique qui sont restées "non croisées". Ensemble, ces faisceaux de fibres forment les **bandelettes optiques**, contenant maintenant des fibres des deux yeux, et qui se projettent à leur tour vers le cortex cérébral (après un relais synaptique dans une structure appelée **corps genouillé latéral**). C'est là que sont créées les "représentations" internes de l'espace visuel qui nous entoure. Comme pour le toucher (chapitre précédent), le côté à gauche du monde visuel est représenté dans l'hémisphère droit et le côté droit dans l'hémisphère gauche. Cette représentation neurale intègre des informations en provenance de chaque oeil et par conséquent les cellules des aires visuelles, à l'arrière du cerveau (appelées **aires V1, V2**, etc) sont capables de décharger en réponse à une image apparue dans l'un ou l'autre oeil. C'est ce qu'on appelle la **binocularité**.



Le cortex visuel se compose de plusieurs aires chargées des divers aspects du monde visuel tels que la forme, la couleur, le mouvement, la distance, etc. Ses cellules sont arrangées en colonnes. Un concept important ici est celui du **champ récepteur** : c'est la zone de la rétine qui, une fois stimulée par un certain type d'image, provoquera une réaction de la cellule corticale. Dans l'aire V1, première station corticale de traitement des images, les neurones répondent préférentiellement à des lignes ou des bords orientés selon un axe particulier. Une découverte importante est que tous les neurones d'une colonne de cellules donnée répondent préférentiellement à des lignes ou des bords de même **orientation**, et les cellules de la colonne voisine répondent mieux à une orientation légèrement différente, et ainsi de suite sur toute la surface de V1. Cela signifie que les cellules visuelles corticales ont une organisation intrinsèque pour interpréter le monde, mais ce n'est pas une organisation qui est immuable. La réponse d'une cellule individuelle à l'activité de l'oeil gauche ou droit peut être modifiée par l'expérience. Comme tous les systèmes sensoriels, le cortex visuel présente ce que nous appelons la **plasticité**.

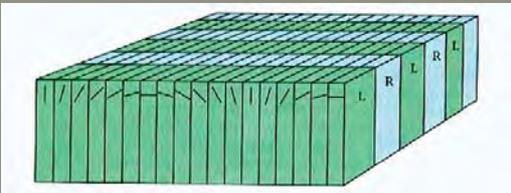


David Hubel



Torsten Wiesel

Des enregistrements électriques faits sur des cellules du cortex visuel (à gauche) par D. Hubel et T. Wiesel (ci-dessus) ont révélé quelques propriétés étonnantes. Celles-ci incluent la sélectivité à l'orientation, la belle organisation en colonnes de ces cellules (ci-dessous) et la plasticité du système. Ces découvertes ont été récompensées par un prix Nobel.

Aux frontières de la recherche

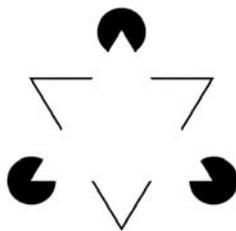
Peut-on voir si l'on est aveugle ? Certainement pas. Cependant, la découverte de multiples aires visuelles dans le cerveau a prouvé que certaines capacités visuelles se produisent inconsciemment. Certaines personnes qui ont subi une lésion du cortex visuel primaire (V1) rapportent ne pas voir des choses dans leur champ visuel mais, si on leur demande de saisir ces objets qu'elles affirment ne pas voir, elles le font avec une précision remarquable. Ce phénomène curieux mais fascinant est connu sous le nom de "vision aveugle". Il est probablement dû à des connexions parallèles entre les yeux et d'autres parties du cortex.

Ne pas se rendre compte des choses qu'on voit est aussi un phénomène quotidien pour les personnes normales. Si vous parlez avec un passager tout en conduisant votre voiture, votre attention peut être dirigée entièrement vers la conversation - pourtant vous conduisez efficacement, vous arrêtant aux feux et évitant des obstacles. Ces capacités reflètent un genre de « vision aveugle » fonctionnelle.

Les circuits complexes du cortex visuel sont l'un des grands mystères qui préoccupent les neuroscientifiques. Différents types de neurones sont arrangés dans les six couches corticales, reliés entre eux dans des circuits locaux très précis que nous commençons seulement à comprendre. Certaines de leurs connexions sont excitatrices, d'autres inhibitrices. Des chercheurs ont suggéré l'existence d'un **microcircuit cortical canonique** (de base) - un peu comme la puce électronique dans un ordinateur. Tout le monde n'est pas d'accord. On pense aujourd'hui que les circuits d'une aire visuelle ressemblent beaucoup à ceux d'autres aires, mais il pourrait y avoir des différences subtiles, correspondant aux différentes manières dont chaque partie du cerveau visuel interprète certains aspects du monde visuel. L'étude des illusions d'optique nous a également permis de mieux comprendre le traitement de l'information visuelle à différents niveaux.



Les carreaux de ce célèbre mur d'un café de Bristol (à gauche) sont en réalité rectangulaires - mais ils n'en ont pas l'air. Leur arrangement crée une illusion causée par des interactions excitatrices et inhibitrices complexes entre les neurones analysant les lignes et les bords. Le triangle de Kanizsa (à droite) n'existe pas vraiment - mais ça ne vous empêche pas de le voir! Votre système visuel "décide" qu'un triangle blanc existe par-dessus d'autres objets.



Décision et indécision

Une fonction essentielle du cortex cérébral est de former des images et d'agir en fonction de l'information sensorielle reçue de différentes sources. La **prise de décision** est une composante fondamentale de cette capacité. C'est la partie pensée ou "cognitive" du processus, basée sur la connaissance. Les données sensorielles disponibles doivent être pesées et des choix sont faits (agir ou s'abstenir) à partir de la meilleure information qui peut être obtenue à ce moment-là. Certaines décisions sont complexes et



Simplement des points noirs et blancs ? Il est d'abord difficile d'identifier les bords ou les surfaces de l'image. Mais une fois que vous savez que c'est un dalmatien, l'image ressort. Le cerveau visuel emploie des connaissances internes pour interpréter la scène sensorielle.

exigent une longue réflexion, tandis que d'autres peuvent être simples et automatiques. Mais même les décisions les plus simples nécessitent de combiner l'information sensorielle avec des connaissances préexistantes.

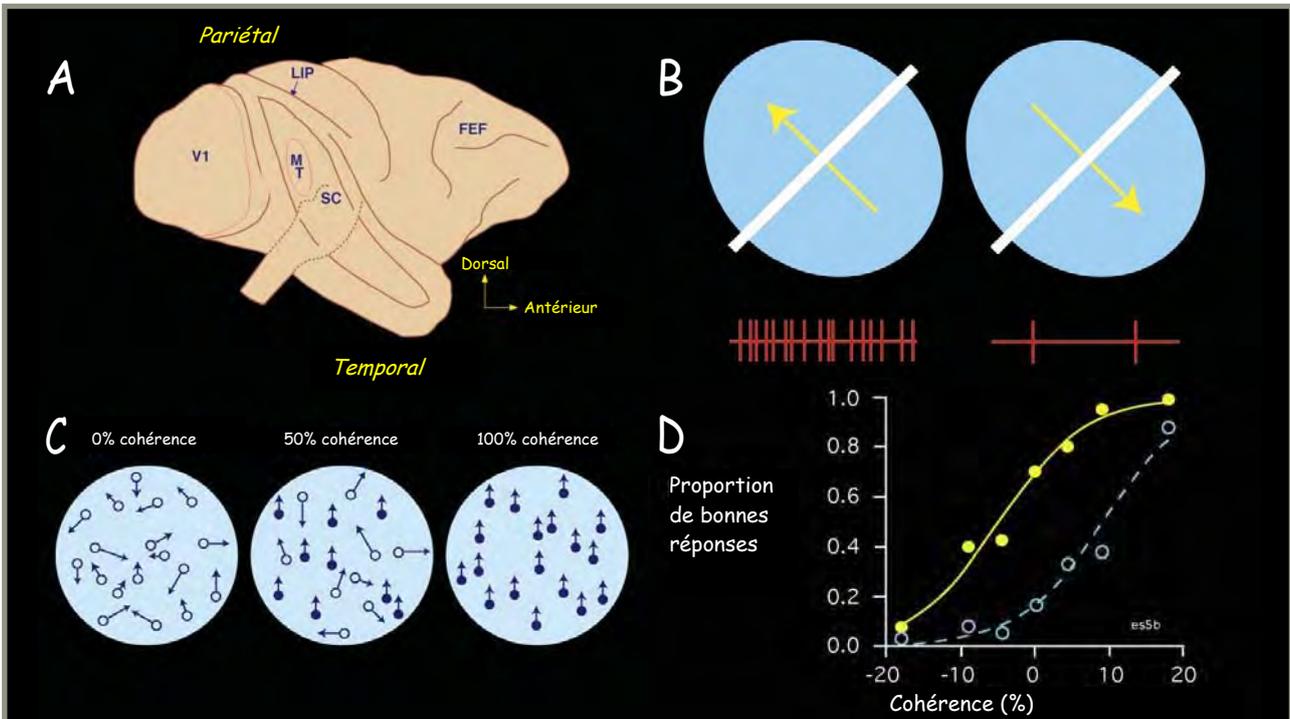
Pour comprendre les bases neurales de la prise de décision, on pourrait laisser un individu vaquer à ses occupations quotidiennes et enregistrer l'activité de ses neurones. Mais imaginez que l'on puisse enregistrer l'activité de chacun des 10^{11} neurones du cerveau avec une précision de l'ordre de la milliseconde. On obtiendrait alors beaucoup de données, et puis leur analyse serait une tâche par trop gigantesque. Finalement, on aurait un problème encore plus grand pour les interpréter. Pour saisir l'ampleur du problème, pensez un moment aux différentes raisons qui peuvent pousser des gens à faire quelque chose. Une personne que nous voyons marcher vers une gare peut y aller pour prendre un train, pour rencontrer quelqu'un qui va arriver, ou simplement pour y regarder passer les trains. Sans savoir quelles sont ses intentions, il pourrait s'avérer très difficile d'interpréter les corrélations entre les profils d'activation de son cerveau et son comportement.

Par conséquent, les scientifiques préfèrent étudier des situations comportementales sous un **contrôle expérimental précis**. Cela peut être réalisé en élaborant une tâche bien définie, en s'assurant que les sujets humains l'exécutent le mieux possible après un entraînement intensif, puis en suivant leurs performances.

Les meilleures tâches sont celles qui sont suffisamment complexes pour être intéressantes, mais suffisamment simples pour permettre d'analyser ce qui se passe. Un bon exemple est décider de l'aspect de stimulus visuels - généralement pas plus de deux - et de répondre par un choix simple (par exemple déterminer le point le plus grand ou le plus lumineux). Bien qu'une telle tâche soit simple, elle comprend un cycle complet de prise de décision. L'information sensorielle doit être acquise et analysée et les réponses peuvent être correctes ou incorrectes, ce qui peut être suivi par une récompense ou pas. Ce genre de recherche est une espèce de "physique de la vision".

Décisions sur le mouvement et la couleur

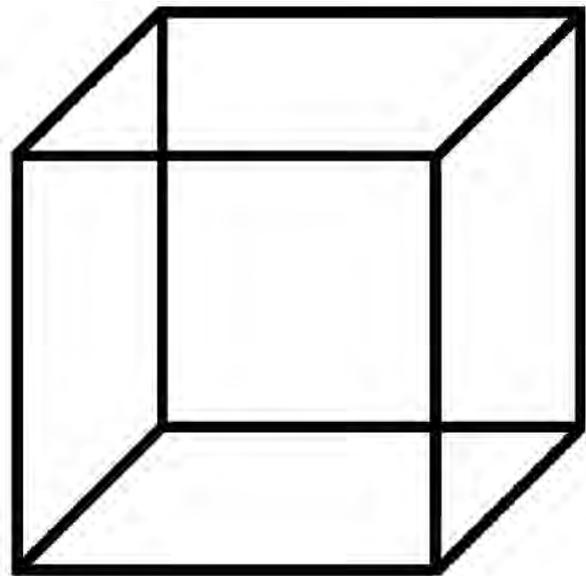
Un sujet d'études en effervescence concerne l'implication des neurones dans les décisions de **mouvement visuel**. Savoir si un objet se déplace, et dans quelle direction, sont des questions extrêmement importantes pour les humains et les autres animaux. Le mouvement relatif indique généralement qu'un objet est différent des autres objets alentours. Les régions du cerveau impliquées dans le traitement de l'information sur le mouvement peuvent être identifiées comme des régions anatomiques distinctes en examinant les connexions entre les aires du cerveau, en utilisant des techniques d'imagerie du cerveau humain (chapitre 14), et en enregistrant l'activité de certains neurones chez les animaux non humains.



Sensibilité au mouvement. A. Vue de côté d'un cerveau de singe montrant le cortex visuel primaire (V1) à gauche et une aire appelée MT (ou parfois V5) dans laquelle se trouvent des neurones sensibles au mouvement. B. Exemple d'un neurone sensible au mouvement qui émet des potentiels d'action (lignes rouges verticales) fréquents en réponse au mouvement dans la direction « nord-ouest », mais rares dans la direction opposée. Différentes colonnes de cellules dans l'aire MT (ou V5) codent pour différentes directions de mouvement. C. Un écran de télé circulaire utilisé dans des expériences sur la sensibilité au mouvement dans lesquelles des points bougent dans des directions aléatoires (0% de cohérence) ou tous dans une même direction (100% de cohérence). D. Plus la cohérence de mouvement des points augmente (ligne jaune), plus les réponses d'un singe qui les observe correspondent à la direction des points. Une microstimulation électrique de colonnes d'orientation différente décale l'évaluation de la direction (ligne bleue).

On peut enregistrer les neurones dans une de ces aires (MT ou V5) chez un singe qui doit décider de la direction d'un motif de points mobiles. La plupart des points se déplacent aléatoirement dans différentes directions mais une petite fraction d'entre eux se déplace uniformément dans une seule direction - vers le haut, le bas, la gauche ou la droite (en cohérence). L'observateur doit estimer la direction globale du mouvement. La tâche peut être très facile quand un grand nombre de points bougent dans une même direction, et non pas de façon aléatoire, mais est bien plus ardue quand la proportion de points qui se déplacent uniformément diminue. Il s'avère que l'activité des cellules de l'aire V5 reflète exactement la cohérence du mouvement perçu. Ses neurones répondent de manière sélective à certaines directions de mouvement, et leur activité augmente proportionnellement avec la quantité de points qui se déplacent dans la direction préférée.

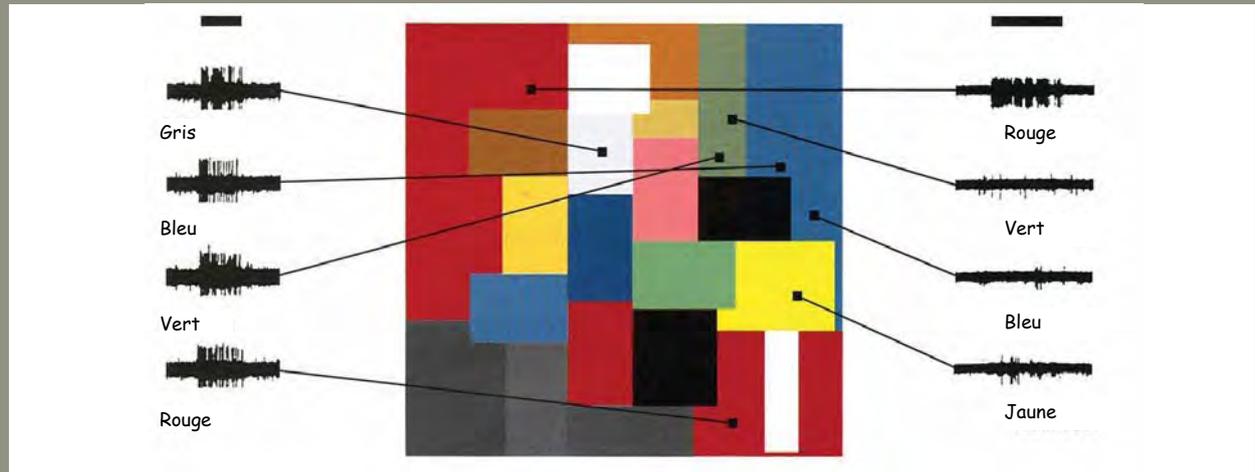
Étonnamment, quelques neurones individuels sont capables de détecter le mouvement global des points aussi bien qu'un observateur, singe ou humain. La microstimulation de tels neurones par une électrode d'enregistrement peut même biaiser l'estimation que le singe fait du mouvement relatif. C'est d'autant plus remarquable qu'un très grand nombre de neurones sont sensibles au mouvement visuel et on pourrait s'attendre à ce que les décisions soient basées sur l'activité de beaucoup de neurones plutôt que sur celle de quelques-uns. Les décisions au sujet de la couleur se font d'une manière semblable (voir l'encadré « Aux frontières de la recherche »).



Le cube de Necker semble s'inverser constamment. L'image rétinienne ne change pas, mais on voit d'abord le cube avec son coin supérieur gauche vers soi et puis comme s'il reculait. Rarement, on le perçoit même comme un ensemble de lignes se croisant sur une surface plane. Il existe de nombreuses figures réversibles. Certaines ont été employées pour explorer les signaux neuraux impliqués quand le cerveau visuel décide quelle configuration est dominante à un moment donné.

Aux frontières de la recherche

Les cellules sensibles à la couleur. Certains neurones répondent avec un mode de décharge différent à des lumières de différentes longueurs d'onde. Certains répondent mieux aux grandes longueurs d'onde, d'autres aux petites. On pourrait penser que c'est suffisant pour percevoir la couleur, mais l'est-ce vraiment? Comparez la décharge de la cellule de gauche à celle de droite. Pouvez-vous faire la différence ?



Gauche. Ce patchwork coloré s'appelle un Mondrian (d'après l'artiste Piet Mondrian). Il est illuminé avec différentes combinaisons de longueurs d'onde longues, moyennes et courtes pour que chaque panneau reflète toujours exactement le même mélange de lumière, même si nous les percevons comme des couleurs différentes à cause de la présence des panneaux environnants. La cellule de gauche, enregistrée dans l'aire V1, envoie des décharges à peu près identiques dans tous les cas. Elle ne « perçoit » pas la couleur, elle répond simplement au mélange identique de longueurs d'onde reflétée sur chaque panneau.

Droite. Une cellule de l'aire V4 véritablement sensible à la couleur décharge en réponse à une zone du Mondrian que nous voyons rouge, mais beaucoup moins à d'autres zones. Cette réponse différentielle se produit bien que le même triplet d'ondes énergétiques ait été reflété sur chaque panneau. V4 pourrait donc être l'aire du cerveau qui nous permet de percevoir la couleur, bien que certains scientifiques soupçonnent que ce ne soit pas la seule aire impliquée.

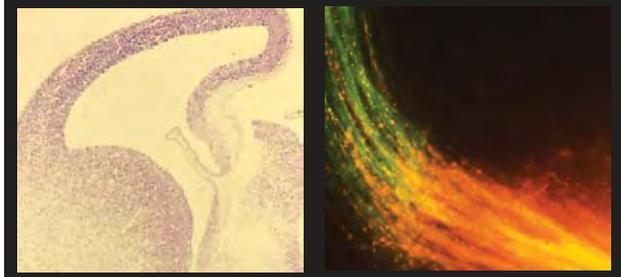
Croire, c'est voir

L'aire V5 fait plus que détecter simplement le mouvement des stimulus visuels, elle détecte le mouvement perçu. Si, par une illusion de mouvement, nous percevons que des points se déplacent dans une direction seulement à cause du mouvement des points environnants, alors les neurones correspondant à la zone de l'illusion enverront des décharges différentes en réponse à un mouvement perçu vers la droite ou vers la gauche. Si le mouvement est complètement aléatoire, les neurones qui préfèrent normalement le mouvement vers la droite déchargeront légèrement plus dans des tests où l'observateur rapporte que le signal se déplace « à droite » (et *vice versa*). La différence entre les décisions neuronales « à droite » ou « à gauche » reflète donc le jugement de l'observateur, et pas la nature absolue du stimulus mobile.

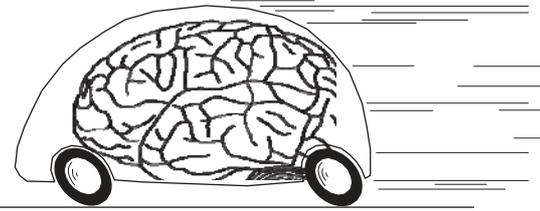
Un autre exemple de décision et d'indécision visuelles est la réaction à des cibles perceptuelles qui sont véritablement ambiguës, comme le soi-disant **cube de Necker** (voir la figure). Face à ce type de stimulus, l'observateur se trouve indécis, passant constamment d'une interprétation à l'autre. Une rivalité semblable existe quand l'oeil gauche voit un motif de lignes verticales tandis que l'oeil droit voit un motif de lignes horizontales. La perception qui en résulte se nomme **rivalité binoculaire**, car l'observateur rapporte d'abord que les lignes verticales dominent, puis les lignes horizontales, et puis de nouveau les verticales. Les neurones de plusieurs aires du cortex visuel indiquent quand la perception de l'observateur passe d'« horizontal » à « vertical ».

Notre monde visuel est un univers étonnant. La lumière qui entre dans nos yeux nous permet d'apprécier le monde autour de nous, de l'objet le plus simple jusqu'aux oeuvres d'art qui nous éblouissent et nous séduisent. Des millions et des millions de neurones sont impliqués, dont les fonctions vont du travail d'un photorécepteur rétinien répondant à une tache de lumière jusqu'au neurone dans l'aire V5 qui décide si un objet se déplace dans le monde visuel. Tout cela se produit apparemment sans effort dans nos cerveaux. Nous n'y comprenons pas tout, mais les scientifiques avancent à grands pas.

Colin Blakemore a contribué à comprendre comment le système visuel se développe. Il a réalisé des travaux pionniers sur des cellules en culture pour étudier les interactions entre différentes parties d'une voie dans le cerveau embryonnaire (à gauche). A droite, nous voyons des axones (colorés en vert) pousser du bas du cortex en cours de développement vers d'autres fibres (orange) qui leur « serrent la main » avant de pousser jusqu'au cortex.



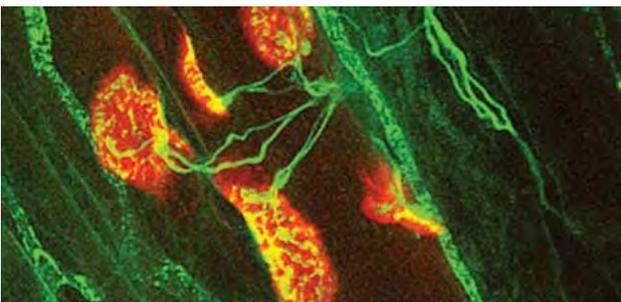
Le mouvement



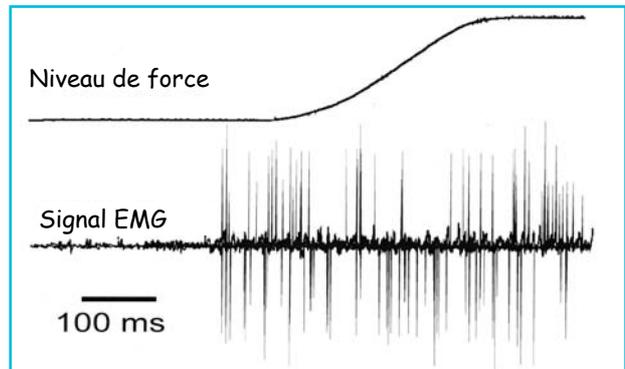
Imaginez que vous attrapez une balle. Facile? On pourrait le croire, mais même pour effectuer ce mouvement simple, votre cerveau doit faire des choses remarquables. On prend tout cela pour acquis, et pourtant cela nécessite toute une planification: la balle est-elle légère ou lourde? de quelle direction arrive-t-elle et à quelle vitesse? Il faut ensuite assurer la coordination: comment coordonner automatiquement vos membres pour l'attraper et quelle est la meilleure manière? Et finalement: l'exécution: votre bras arrive-t-il au bon endroit et vos doigts se referment-ils au bon moment? Les scientifiques savent maintenant que de nombreuses zones du cerveau sont impliquées. L'activité neurale dans ces zones se combine pour former une chaîne de commande - une hiérarchie motrice - du cortex cérébral et des ganglions de la base jusqu'au cervelet et à la moelle épinière.

La jonction neuromusculaire

Tout en bas de la hiérarchie motrice, dans la moelle épinière, des centaines de cellules nerveuses spécialisées appelées neurones moteurs augmentent leur activité électrique. Sortis de la moelle, leurs axones contactent les muscles, où ils activent les fibres musculaires contractiles. Les branches terminales des axones de chaque neurone moteur forment des **jonctions neuromusculaires** spécialisées avec un nombre réduit de fibres musculaires d'un muscle (voir la figure ci-dessous). Chaque potentiel d'action émis par un neurone moteur provoque la libération de neurotransmetteur des terminaisons nerveuses et engendre un potentiel d'action correspondant dans les fibres musculaires. Cela entraîne la libération d'ions Ca^{2+} des réserves intracellulaires à l'intérieur de chaque fibre musculaire, et déclenche enfin la contraction des fibres, produisant force et mouvement.



Pour faire se contracter les muscles, les nerfs forment des contacts spécialisés avec des fibres musculaires individuelles, appelés jonctions neuromusculaires. Au cours du développement, plusieurs fibres nerveuses contactent chaque fibre musculaire, mais suite à une compétition entre neurones, tous sauf un sont éliminés. Le nerf qui a vaincu demeure alors et libère un neurotransmetteur, l'acétylcholine, qui agit sur des récepteurs moléculaires spécialisés au niveau de la "plaque motrice" (colorée en rouge). Cette image a été obtenue en utilisant un microscope confocal.



Enregistrements de l'activité électrique associée à des muscles (activité électro-myographique (EMG)).

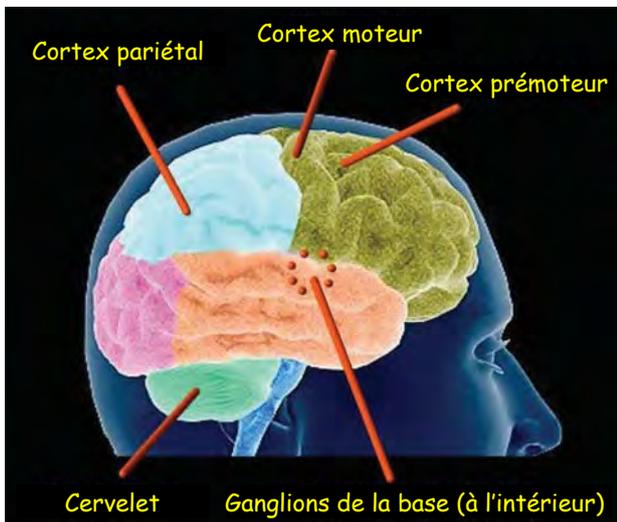
Les événements électriques qui se produisent dans les muscles du bras peuvent être enregistrés avec un amplificateur, même au travers de la peau: ces enregistrements électro-myographiques (EMG) permettent de mesurer le niveau d'activité dans chaque muscle (voir figure ci-dessus).

La moelle épinière joue un rôle important dans le contrôle des muscles par plusieurs voies réflexes. Parmi ces dernières, on trouve les réflexes de retrait, qui protègent des objets pointus ou chauds, et les réflexes d'étirement qui ont un rôle dans la posture. Le fameux réflexe rotulien est un exemple de réflexe d'étirement plutôt spécial puisqu'il implique seulement deux types de cellule nerveuses: les neurones sensoriels, qui signalent l'allongement du muscle, reliés par des synapses aux neurones moteurs, qui produisent le mouvement. Ces réflexes, avec d'autres plus complexes, forment des circuits spinaux qui organisent des comportements plus ou moins complets, tels que le mouvement rythmique des membres pendant la marche ou la course. Ceux-ci impliquent l'excitation et l'inhibition coordonnées des neurones moteurs.

Les neurones moteurs sont la **voie finale commune** vers les muscles qui déplacent les os. Cependant, le cerveau est confronté à un sérieux problème lorsqu'il s'agit de contrôler l'activité de ces cellules. Quels muscles devrait-il bouger pour réaliser une action donnée, avec quelle amplitude, et dans quel ordre?

Le haut de la hiérarchie: le cortex moteur

A l'autre bout de la hiérarchie motrice, dans le cortex cérébral, un nombre ahurissant de calculs doit être fait par des dizaines de milliers de cellules pour chaque étape du mouvement. Ces calculs permettent que les mouvements soient effectués avec aisance et habileté. Entre le cortex et la moelle épinière, des régions essentielles, dans le bulbe rachidien, combinent l'information sur les membres et les muscles qui arrive de la moelle épinière avec celle qui descend du cortex cérébral.



Les régions du cerveau impliquées dans le contrôle des mouvements.

Le **cortex moteur** est une mince bande de tissu localisée à la surface du cerveau, juste devant le cortex somatosensoriel (voir p.12). On y trouve une carte complète du corps : les cellules nerveuses qui déclenchent les mouvements dans les différents membres (par l'intermédiaire de connexions avec les neurones moteurs de la moelle épinière) y sont organisées topographiquement. En utilisant une électrode d'enregistrement, on peut trouver dans n'importe quelle partie de cette carte des neurones qui sont actifs environ 100 millisecondes avant les muscles correspondants. Ce qui est codé par le cortex moteur a longtemps été le sujet de débats : est-ce que les cellules corticales codent les actions qu'une personne veut effectuer ou bien celles des différents muscles qui doivent être contractés pour l'exécuter? La réponse à cette question s'est avérée être quelque peu différente : chaque neurone ne code ni les unes ni les autres. En fait, il s'agit d'un **codage en population**, dans lequel les actions sont spécifiées par la décharge d'un ensemble de neurones.

Juste devant le cortex moteur se trouvent d'importantes aires prémotrices, impliquées dans la planification des actions, la préparation des circuits spinaux en vue du mouvement et dans des processus qui lient l'observation des mouvements avec la compréhension des gestes.

Un nouveau résultat fascinant est la découverte, chez les singes, de **neurones miroirs** qui répondent à la fois quand le singe voit une main bouger et quand il exécute le même mouvement. Les neurones miroirs sont importants pour l'imitation et l'interprétation des actions.

Derrière le cortex moteur, dans le cortex pariétal, diverses aires corticales sont impliquées dans la représentation spatiale du corps et des cibles visuelles et auditives qui nous entourent. Elles semblent contenir une carte où sont représentés nos membres et les cibles intéressantes pour nous. La lésion de ces aires, par exemple après un accident vasculaire cérébral, peut causer des erreurs dans nos mouvements pour atteindre des objets et nous faire négliger certaines parties du monde qui nous entoure,

« ...les neurones miroirs feront pour la psychologie ce que l'ADN a fait pour la biologie : ils fourniront un cadre unificateur et aideront à expliquer une foule de capacités mentales qui sont jusqu'ici demeurées mystérieuses et inaccessibles à l'expérimentation. Ils sont le grand bond en avant de l'évolution du cerveau des primates ». V.S. Ramachandran



Une expérience sur le mouvement

Essayez cette expérience avec un ami. Posez un livre assez lourd dans la paume de votre main droite. Soulevez alors avec votre main gauche le livre qui est dans votre main droite. Votre tâche consiste à garder votre main droite immobile! Vous devriez trouver ça facile. Ensuite, essayez de nouveau de garder votre main complètement immobile mais c'est votre ami qui soulève le livre posé dans votre main. Très peu de gens y arrivent. Ne vous en faites pas : il faut de nombreux essais avant d'y parvenir avec la même aisance que quand vous le faisiez tout seul. Cette expérience illustre que les aires sensorimotrices de votre cerveau reçoivent plus d'informations au sujet de ce que vous faites tout seul que quand vous observez d'autres personnes déclencher vos actions.



voire même nous pousser à nier leur existence. Des patients atteints de **négligence spatiale** (pariétale) ne remarquent pas certains objets (souvent de leur côté gauche) et certains ignorent même le côté gauche de leur propre corps.

Les ganglions de la base

Les **ganglions de la base** sont un ensemble d'aires interconnectées situées sous le cortex, dans la profondeur des hémisphères cérébraux. Ils sont essentiels à l'initiation des mouvements, bien que la façon dont ils le font soit loin d'être claire. Les ganglions de la base semblent plutôt agir comme un filtre complexe, qui fait une sélection à partir des multiples informations qu'ils reçoivent de la moitié antérieure du cortex (régions sensorielles, motrices, préfrontales et limbiques). Les ganglions de la base renvoient ensuite, par rétroaction, l'information aux aires motrices du cortex.

Une maladie motrice fréquente chez l'homme, la **maladie de Parkinson**, se caractérise par des tremblements et une difficulté à initier des mouvements. Le filtre sélectif des ganglions de la base semble bloqué. Le problème vient de la dégénérescence de neurones d'une région du cerveau appelée la substance noire (parce qu'elle a une couleur sombre) dont les axones longs libèrent un neurotransmetteur, la **dopamine**, dans les ganglions de la base (voir l'encadré « Aux frontières de la recherche »). L'arrangement précis des axones dopaminergiques sur leurs neurones cibles dans les ganglions de la base est très complexe, suggérant une interaction délicate entre différents neurotransmetteurs. Le traitement par le médicament L-Dopa, qui est converti en dopamine dans le cerveau, rétablit les niveaux de dopamine et restaure le mouvement (voir le chapitre 16).

On considère également que les ganglions de la base sont importants dans l'apprentissage, permettant la sélection d'actions qui mènent à une récompense.

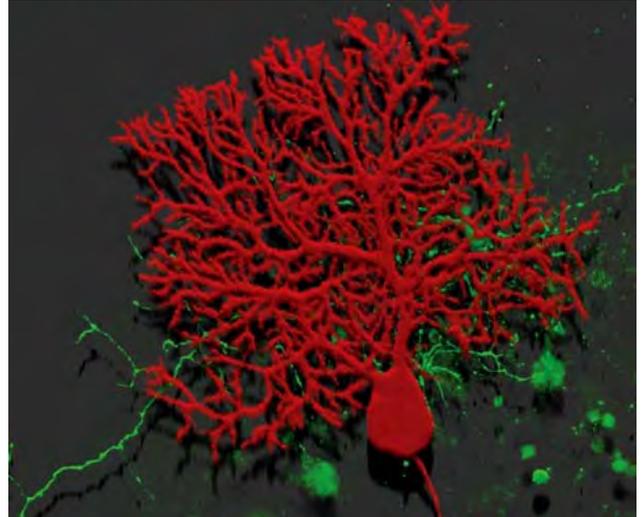
Le cervelet

Le **cervelet** est essentiel aux mouvements que nous faisons avec facilité et habileté. C'est une belle machine neuronale dont l'architecture cellulaire complexe a été cartographiée en détail. Comme les ganglions de la base, le cervelet possède de nombreuses liaisons avec les aires corticales impliquées dans la commande motrice, et aussi avec des structures du tronc cérébral. Des lésions du cervelet entraînent des erreurs de coordination, des pertes d'équilibre, une parole balbutiante, ainsi que divers problèmes cognitifs. Ça vous rappelle quelque chose? Eh oui: l'alcool a un

effet puissant sur le cervelet.

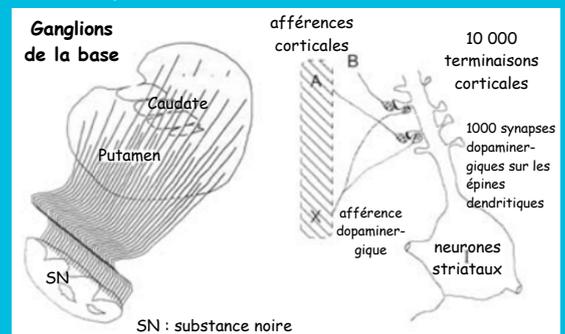
Le cervelet est également essentiel pour l'apprentissage moteur et l'adaptation. Presque toutes les actions volontaires dépendent d'un contrôle précis des circuits moteurs, et le cervelet est important pour les ajuster de façon optimale, surtout pour les synchroniser. Il présente une organisation corticale très régulière, qui paraît avoir évolué pour recueillir une quantité énorme d'informations provenant des systèmes sensoriels, des aires corticales motrices, de la moelle épinière et du tronc cérébral. L'acquisition des habiletés motrices dépend d'un mécanisme d'apprentissage cellulaire appelée la dépression à long terme (LTD), qui réduit la force de certaines connexions synaptiques (voir le chapitre sur la plasticité). Il existe plusieurs théories sur la fonction du cervelet; beaucoup impliquent l'idée qu'il "modélise" la façon dont fonctionnent les systèmes moteurs, comme un genre de simulateur de réalité virtuelle de votre propre corps, à l'intérieur de

vosre tête. Il construit ce modèle en utilisant la plasticité synaptique inhérente à son réseau complexe. Alors, attrapez cette balle, et réalisez que presque tous les niveaux de votre hiérarchie motrice sont impliqués : la planification de l'action par rapport à la cible visuelle mouvante, la programmation des mouvements de vos membres et l'ajustement des réflexes posturaux de votre bras. A chaque étape, vous devez intégrer l'information sensorielle dans le flux de signaux qui vont à vos muscles.



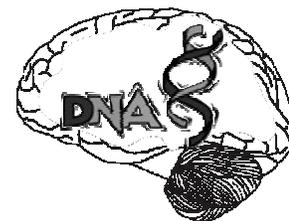
Une cellule de Purkinje du cervelet présentant une arborisation dendritique étendue. Celle-ci sert à recevoir la myriade d'informations nécessaires à la synchronisation précise des habiletés motrices que nous avons apprises.

Aux frontières de la recherche



Une histoire inattendue sur la dopamine
 Au niveau chimique, nos actions et nos habitudes impliquent la dopamine, neurotransmetteur libéré au niveau des ganglions de la base, où il agit sur des récepteurs métabotropiques (chapitre 3). Là, il incite à agir et sert de signal de récompense après une action appropriée. Une nouvelle découverte intrigante est que la libération de dopamine augmente quand la récompense est inattendue. Autrement dit, les neurones dopaminergiques envoient des décharges plus fortes à une étape de l'apprentissage où il est vraiment utile de récompenser le système moteur d'avoir agi comme il le fallait. Les mouvements peuvent alors être agencés selon un ordre donné par la libération de bouffées successives de dopamine. Plus tard, en particulier si des mouvements complexes deviennent habituels, le système agit sans recevoir de dopamine comme récompense. A ce moment-là, en particulier si des mouvements doivent être exécutés selon un déroulement temporel précis, le cervelet commence à jouer un rôle.

Le développement du système nerveux



Le plan de base du cerveau est virtuellement identique d'une personne à l'autre et est similaire chez tous les mammifères. Ce plan est principalement déterminé génétiquement, mais les détails subtils des réseaux sont influencés par l'activité électrique du cerveau, particulièrement aux stades précoces. À cause de sa complexité, nous sommes toujours très loin de comprendre complètement comment se développe le cerveau, mais certaines découvertes ont récemment émergé grâce à la révolution génétique.

Prenez un oeuf fertilisé et suivez les instructions

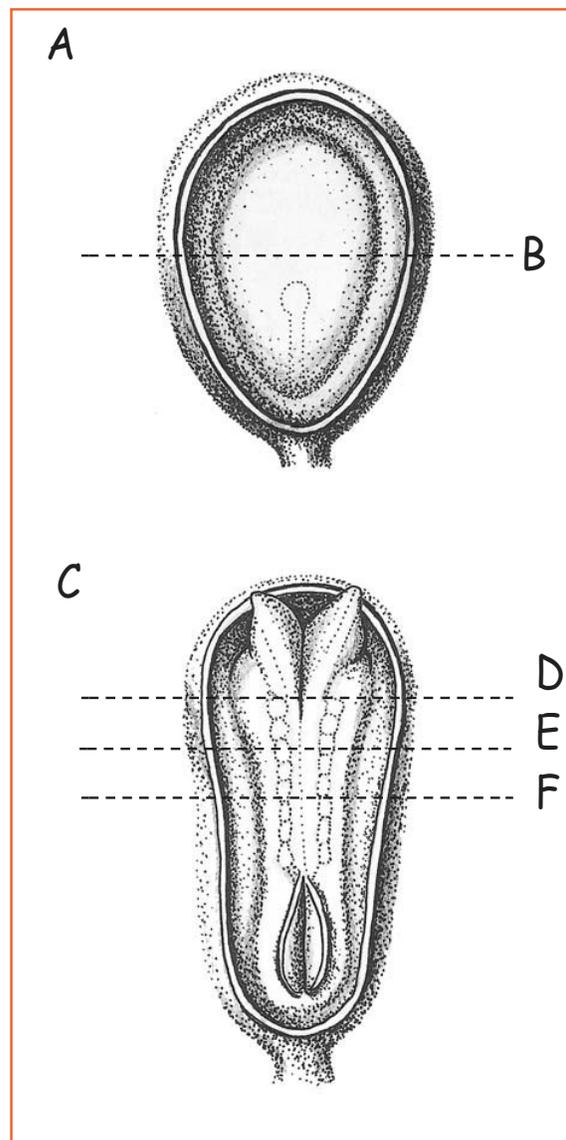
Le corps humain et le cerveau se développent à partir d'une seule cellule, l'oeuf fertilisé. Mais comment? Le principe conducteur de la biologie du développement est que le **génome est un ensemble d'instructions** pour la fabrication d'un organe du corps et pas simplement un plan. Le génome contient approximativement 40 000 gènes qui orchestrent ce processus. L'exécution de ces instructions est un peu comme l'art japonais du pliage de papier - un ensemble limité de plis et replis produisant une structure définie et dont la description nécessiterait de nombreux dessins. En commençant avec l'embryon, un ensemble comparativement restreint d'instructions génétiques est capable de générer la diversité immense de cellules et de connexions du cerveau au cours du développement.

De façon surprenante, la plupart de nos gènes sont également présents chez la **Drosophile**, la mouche du vinaigre. Ainsi, la majorité des gènes impliqués dans le développement du système nerveux humain ont dans un premier temps été identifiés grâce aux travaux sur la drosophile. Les neuroscientifiques qui étudient le développement du cerveau examinent une grande variété d'animaux tels que le **poisson zèbre**, la **grenouille**, le **poulet** et la **souris** - chacun ayant des avantages pour l'examen d'événements moléculaires et cellulaires particuliers. L'embryon du poisson zèbre est transparent, permettant à chaque cellule d'être observée au microscope au cours de son développement. La souris se reproduit rapidement - son génome a été cartographié et est maintenant complètement séquencé. Le poulet et la grenouille ne sont pas tellement adaptés pour les études génétiques, mais leur embryon est grand, permettant des manipulations microchirurgicales - par exemple l'examen de ce qui se passe lorsque les cellules sont transférées vers des positions anormales.

Premières étapes

La première étape du développement du cerveau est la division cellulaire. Une autre étape clef est la différenciation cellulaire au cours de laquelle les cellules individuelles arrêtent de se diviser et acquièrent des caractéristiques spécifiques - telles que celles de neurones ou de cellules gliales. La différenciation met les choses en ordre au niveau spatial. Différents types de neurones migrent vers diverses locations au cours d'un processus appelé "**pattern formation**".

Le premier événement majeur du pattern formation prend place au cours de la troisième semaine de gestation chez l'humain quand l'embryon est seulement composé de

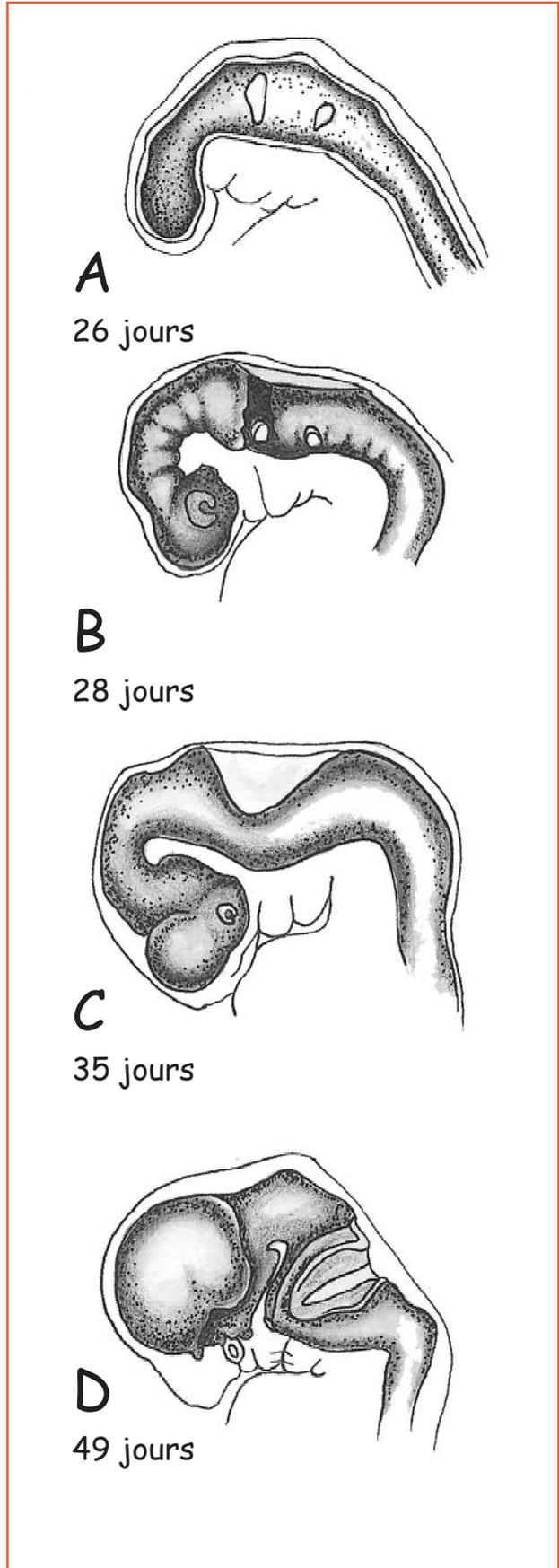
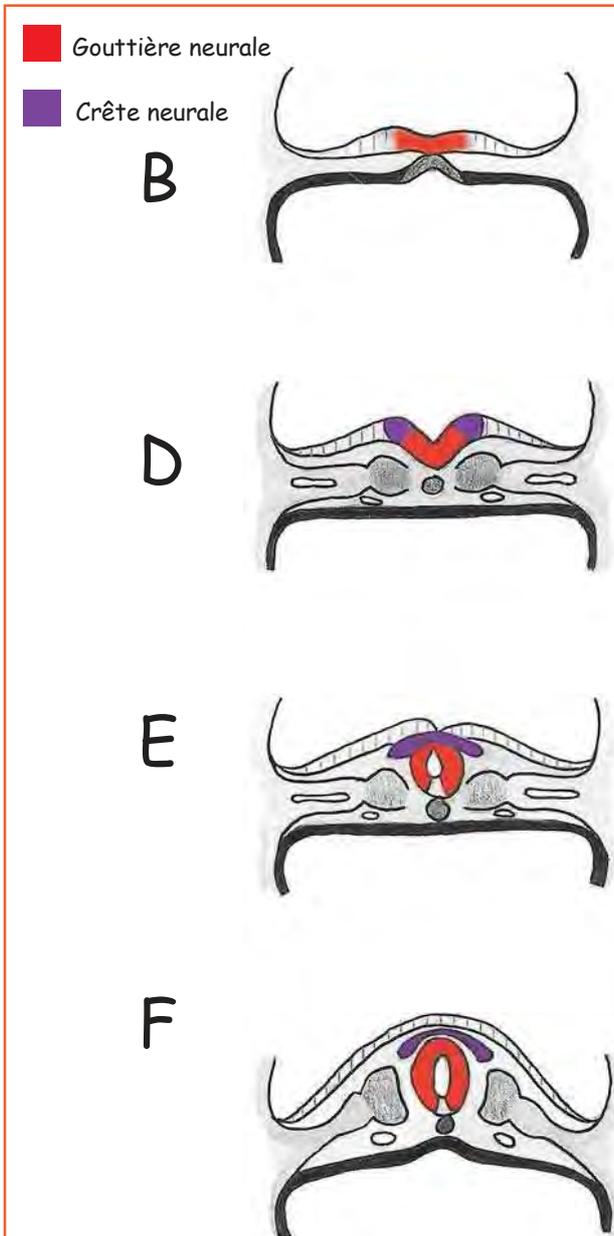


La plaque neurale se replie pour former le tube neural. A. L'embryon humain trois jours après la conception. B. La plaque neurale formant la surface dorsale de l'embryon. C. Quelques jours plus tard, l'embryon développe des replis crâniens hypertrophiés au niveau frontal (antérieur). La plaque neurale reste ouverte à chaque extrémité mais s'est refermée au milieu. D, E, F. Différents niveaux de l'axe allant de la tête à la queue montrant les différentes étapes de la fermeture du tube neural.

deux feuillets connectés de cellules en division. Un petit nombre de cellules de la partie supérieure de cette bicouche reçoit comme instruction de former le cerveau complet et la moelle épinière. Ces cellules se présentent sous la forme d'une raquette de tennis appelée la **plaque neurale**, la partie frontale étant destinée à former le cerveau et la partie caudale la moelle épinière. Les signaux dirigeant le destin de ces cellules proviennent de la couche sous-jacente, qui elle donnera le squelette et les muscles de l'embryon. Les différentes régions du système nerveux précoce expriment divers ensembles de gènes, déterminant l'émergence des régions cérébrales - le cerveau antérieur, médian et postérieur - avec une architecture cellulaire et des fonctions distinctes.

L'enroulement

Une semaine plus tard, la plaque neurale s'enroule, se referme pour former un tube et s'enfonce dans l'embryon où il est enveloppé par le futur épiderme. De plus amples changements se produisent les semaines suivantes, incluant des changements dans la forme des cellules, dans leur division, leur migration et leur adhésion. Par exemple, le tube neural se replie de manière à former un angle droit entre la tête et le tronc. Ce remodelage progresse de façon de plus en



La morphogénèse du cerveau humain entre (A) 4 semaines et (D) 7 semaines après la conception. Différentes régions se développent et il y a de nombreuses courbures le long de l'axe tête-queue.

plus précise, conférant finalement une **identité individuelle** à chaque jeune neurone. Les choses peuvent mal se passer. L'incapacité du tube neural de se refermer entraîne le **spina bifida**, un problème en général restreint à la partie inférieure de la moelle épinière. Bien que pénible, ce n'est pas mortel. Par contre, l'absence de fermeture au niveau de la tête entraîne une absence complète de cerveau organisé, un problème appelé **anencéphalie**.

Connaître sa position dans la vie

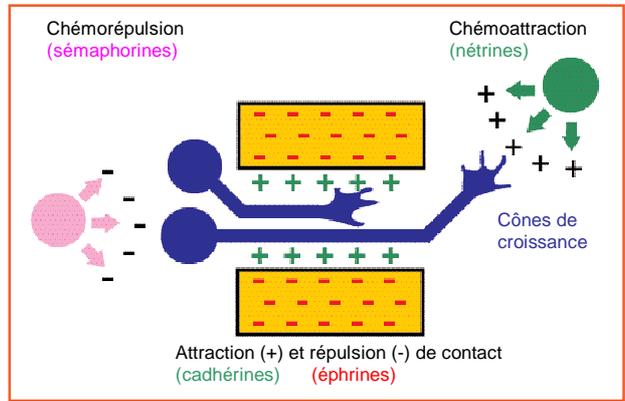
Le principe sous-jacent de ce modèle est que chaque cellule connaît sa position relative par rapport aux axes principaux du système nerveux - de l'avant vers l'arrière et du haut vers le bas. Ainsi, chaque cellule mesure sa position par rapport à ces coordonnées orthogonales, comme quelqu'un qui détermine sa position sur une carte en mesurant la distance le séparant de points définis. Au niveau moléculaire, l'embryon définit un certain nombre de **pôles** localisés dans le tube neural et sécrétant des signaux moléculaires spécifiques. Dans chaque cas, les molécules diffusent à partir d'une source pour former, avec la distance, un **gradient** de concentration. Un exemple de ce mécanisme de sensibilité au positionnement est l'axe dorso-ventral (haut-bas) de la moelle épinière. La partie inférieure sécrète une protéine au nom merveilleux : **Sonic hedgehog**. Sonic hedgehog diffuse à partir de la partie inférieure et affecte plus ou moins les cellules sur l'axe dorsoventral selon leur distance de cette partie inférieure. Lorsque l'on se rapproche, Sonic hedgehog induit l'expression d'un gène qui conduit à la formation d'un type particulier d'interneurones. Plus loin de cette source, la concentration plus faible de Sonic hedgehog induit l'expression d'un autre gène produisant des neurones moteurs.

Rester en place ou savoir où aller

Une fois que le neurone a acquis son identité individuelle et arrête de se diviser, son axone s'allonge par un bout élargi appelé **cône de croissance**. Un peu comme un guide de montagne agile, le cône de croissance est spécialisé pour se déplacer au travers des tissus, utilisant ses compétences pour déterminer le chemin le plus favorable. Se faisant, il étend l'axone derrière lui, un peu comme un chien au bout d'une laisse à enrouleur. Une fois sa cible atteinte, le cône de croissance perd sa capacité de mouvement et forme une **synapse**. Le **guidage axonal** est l'exploit de navigation ultime, précis sur des distances courtes et longues. C'est également un processus déterminé, non seulement parce que la cible est sélectionnée avec une grande précision mais également parce que l'axone peut croiser le chemin d'autres cônes de croissance se dirigeant vers des endroits différents. Au cours de ce trajet, des signaux de guidance qui attirent (+) ou repoussent (-) les cônes de croissance les aident à trouver leur chemin, bien que les mécanismes moléculaires responsables de la régulation de l'expression de ces signaux restent peu connus.

Sculpture par activité électrique

Bien que l'arrangement spatial des neurones et leur connectivité soient réalisés avec grande précision dès le départ, la mise en place de certaines parties du système nerveux est sujet à des **améliorations dépendant de l'activité**, tel que le remodelage des axones ou la mort de neurones. Ces pertes apparaissent comme du gaspillage mais il n'est pas toujours possible ou désirable de créer un cerveau complet et parfait par simple construction. L'évolution est souvent vue comme un "bricoleur", mais c'est également un sculpteur.



Divers types de signaux de guidage rencontrés par les neurones (bleu) lors de l'extension de leurs axones et de leurs cônes de croissance (pointes au bout). Les signaux locaux et distants peuvent être attractifs (+) ou répulsifs (-) pour le cône de croissance. Quelques exemples de signaux moléculaires spécifiques sont donnés.

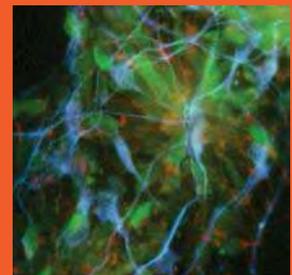
Par exemple, la connexion exacte d'un point à l'autre entre les neurones de l'oeil et du cerveau, absolument requise pour une vision précise, est accomplie en partie par l'influence de l'**activité électrique** de la rétine. Ainsi, un ensemble initial exubérant de connexions est sculpté durant une **période critique**, après laquelle le modèle de base du système visuel est complet, aux environs de 8 semaines chez le singe et probablement un an chez l'humain. Une question intrigante est de savoir si le programme développemental précoce peut être réactivé dans des cas de pertes neuronales d'origine pathologique (telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer) ou lors de dommages de la moelle épinière conduisant à la paralysie. Dans ce dernier cas, les axones peuvent être conduits à croître à nouveau, mais comment les pousser à rétablir leurs connexions reste le sujet d'intenses recherches.

La révolution génomique

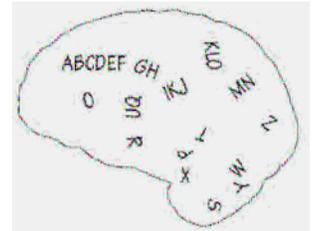
Nous sommes en train d'acquérir rapidement un catalogue complet des gènes nécessaires à la construction du cerveau. Grâce à la puissance prodigieuse des méthodes de la biologie moléculaire, nous pouvons tester la fonction des gènes en modulant leur expression où et quand nous le voulons durant le développement. La tâche principale est maintenant de déterminer la hiérarchie du contrôle génétique qui convertit une couche de cellules en un cerveau fonctionnel. C'est un des grands défis des neurosciences.

Aux frontières de la recherche

Les cellules souches sont des cellules du corps qui ont le potentiel de se changer en n'importe quelle autre cellule. Certaines, appelées cellules souches embryonnaires, prolifèrent très tôt au cours du développement. D'autres sont trouvées dans la moelle osseuse et dans le cordon ombilical qui connecte la mère au nouveau-né. Les neuroscientifiques essaient de déterminer si les cellules souches peuvent être utilisées pour réparer les neurones endommagés dans le cerveau adulte. La majorité du travail est actuellement réalisée sur des animaux mais on espère pouvoir réparer des aires du cerveau endommagées par certaines maladies telle que la maladie de Parkinson.



La dyslexie

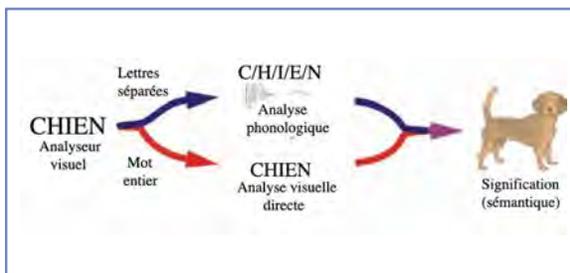


Vous rappelez-vous comme il a été difficile d'apprendre à lire ? Contrairement au langage, dont les origines évolutives sont très anciennes, la lecture et l'écriture sont des inventions humaines relativement récentes. Il y a un peu plus d'un millier d'années que les communautés réparties au travers du monde se sont rendu compte que les milliers de mots parlés sont composés en fait d'un petit nombre de sons séparés (36 phonèmes en français) et que ceux-ci sont représentés par un nombre encore plus petit de symboles visuels. Apprendre ces symboles prend du temps et certains enfants rencontrent des difficultés exceptionnelles. Ce n'est pas un manque d'intelligence, mais plutôt le fait que leur cerveau trouve les exigences de la lecture particulièrement difficile à maîtriser. Jusqu'à une personne sur 10 pourrait connaître ces problèmes, maintenant connus sous l'appellation neurologique de dyslexie développementale.

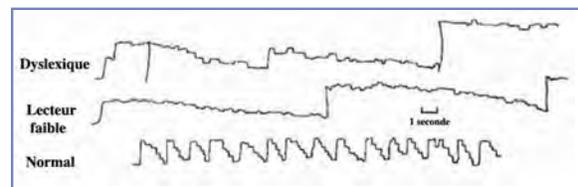
La dyslexie est très fréquente. Les enfants dyslexiques ne comprennent pas pourquoi ils trouvent la lecture si difficile alors qu'ils se savent aussi intelligents que leurs camarades qui n'ont pas ce problème. La dyslexie devient ainsi une réelle cause de souffrance. De nombreux enfants perdent confiance en eux et cela peut conduire au cercle vicieux de la frustration, la rébellion, l'agressivité et même la délinquance. Pourtant de nombreux dyslexiques démontrent de fabuleux talents à d'autres niveaux - sport, science, informatique, commerce ou art - pour autant que leurs problèmes précoces de lecture ne leur aient pas fait perdre tout espoir et toute confiance en eux. La compréhension des bases biologiques de la dyslexie n'est donc pas seulement importante en tant que telle mais c'est aussi une contribution à la prévention de nombreuses souffrances. Comprendre les processus de lecture pourrait nous conduire à éviter ou à traiter ces problèmes.

Apprendre à lire

Lire dépend de la faculté de reconnaître les symboles visuels de l'alphabet dans leur bon ordre - l'orthographe du langage que l'enfant est en train d'apprendre - et d'entendre les sons séparés dans le bon ordre. Cela implique d'extraire ce que l'on appelle la **structure phonémique** de telle manière à ce que le symbole soit traduit en son correspondant. Malheureusement, la plupart des dyslexiques sont lents et imprécis dans l'analyse des caractéristiques orthographiques et phonologiques des mots.

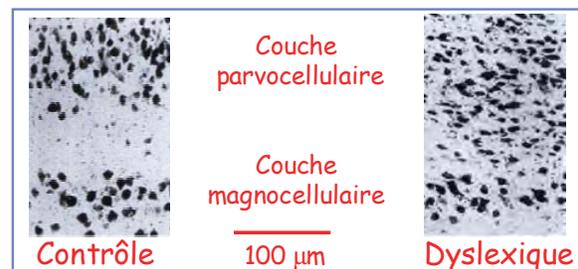


La capacité de séquencer correctement des lettres et des sons dépend à la fois de mécanismes visuels et auditifs. Pour les mots non familiers, et ils sont tous non familiers pour un lecteur débutant, chaque lettre doit être identifiée et mise dans le bon ordre. Ce processus n'est pas aussi simple qu'il y paraît, parce que les yeux font de petits mouvements pour sauter d'une lettre à l'autre. Les lettres sont identifiées à chaque fixation de l'oeil mais leur ordre est donné par l'oeil qui indique où chaque lettre a été vue. Ce que l'oeil voit doit être intégré avec les signaux moteurs de l'oeil en mouvement et c'est avec cette intégration visuomotrice que beaucoup de dyslexiques ont des problèmes.



Mouvements de l'oeil durant la lecture. Les mouvements de haut en bas de chaque ligne correspondent aux mouvements de gauche à droite de l'oeil.

Le contrôle visuel du système de mouvement de l'oeil est dominé par un réseau de larges neurones connus sous le nom de **système magnocellulaire**. Son nom dérive du fait que les neurones (cellules) sont relativement gros (magn). Ce réseau peut être suivi directement à partir de la rétine, vers le cortex cérébral et le cervelet et vers les neurones moteurs des muscles oculaires (des yeux). Il est spécialisé pour répondre particulièrement bien aux déplacements et est donc important pour localiser des cibles mouvantes. Une importante caractéristique de ce système est qu'il génère des signaux de déplacement durant la lecture lorsque l'oeil quitte les lettres qu'il doit fixer. Ce signal d'erreur de déplacement est envoyé vers le système moteur de l'oeil afin que l'oeil se fixe à nouveau sur la lettre cible. Le système magnocellulaire joue un rôle crucial pour aider l'oeil à se fixer sur chaque lettre l'une à la suite de l'autre et donc à déterminer leur ordre.



Coloration histologique du noyau genouillé latéral montrant la belle organisation des cellules parvo- et magnocellulaires chez une personne normale et leur désorganisation dans certaines formes de dyslexie.

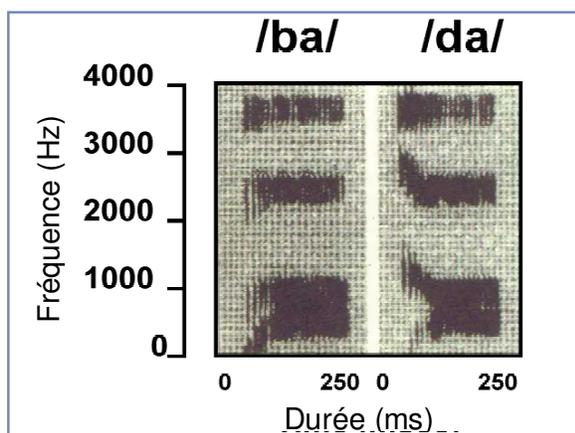
Les neuroscientifiques ont découvert que le système visuel magnocellulaire est légèrement détérioré chez beaucoup de dyslexiques. L'observation du tissu cérébral est une façon directe de mettre cela en évidence (voir la figure) mais, en plus, la sensibilité des dyslexiques aux mouvements visuels est plus faible que chez les lecteurs normaux et les ondes de réponse du cerveau à ces stimuli visuels sont anormales. L'imagerie médicale du cerveau a également montré un schéma altéré de l'activation fonctionnelle des régions sensibles aux mouvements visuels (voir le chapitre 15 sur l'imagerie médicale du cerveau). Le contrôle de l'oeil chez les dyslexiques est moins stable; c'est pourquoi ils se plaignent régulièrement que les lettres se déplacent et changent de place lorsqu'ils essayent de lire. Ces confusions visuelles sont probablement le résultat du système magnocellulaire qui échoue à stabiliser l'oeil aussi bien que chez de bons lecteurs.

Mettre les sons dans le bon ordre

De nombreux dyslexiques ont aussi de la difficulté à mettre les sons d'un mot dans le bon ordre, d'où la mauvaise prononciation de certains mots (par exemple « darpeau » au lieu de « drapeau ») et sont en général mauvais aux jeux de mots. Lors de la lecture, ils sont plus lents et imprécis à transformer des lettres en sons correspondants. Comme leur problème visuel, la déficience phonologique est probablement enracinée dans une légère déficience dans les capacités auditives.

Nous distinguons le son des lettres, appelés **phonèmes**, en détectant les légères différences dans la fréquence des sons et les changements d'intensité qui les caractérisent. La détection de ces modulations acoustiques est prise en charge par un système de gros neurones auditifs qui mettent en évidence les changements de fréquence et d'intensité des sons. Il semblerait que ces neurones ne se développent pas de la même façon chez les dyslexiques et les bons lecteurs et que les sons similaires tels que « b » et « d » soient plus difficiles à entendre (voir la figure).

Beaucoup de dyslexiques montrent une altération du développement des cellules cérébrales au-delà des problèmes auditifs et visuels associés à la lecture. Ces problèmes affecteraient les neurones formant des réseaux cérébraux spécialisés dans la reconnaissance des changements temporels. Les cellules ont toutes les mêmes molécules de surface grâce auxquelles elles se reconnaissent et forment des contacts entre elles, mais qui les rendent vulnérables à des attaques par des anticorps.



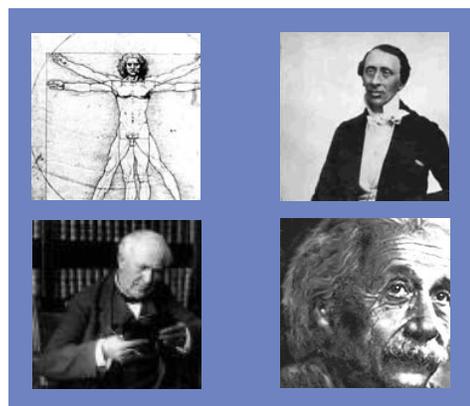
Le système magnocellulaire envoie un grand nombre d'informations au cervelet (voir le chapitre 7 sur le mouvement). De façon intéressante, quelques dyslexiques sont particulièrement maladroits et leur écriture est souvent malhabile. L'imagerie du cerveau (voir p.41) et les études métaboliques du cervelet indiquent que ses fonctions peuvent être altérées chez les dyslexiques et que cela pourrait expliquer les problèmes d'écriture. Certains scientifiques pensent que le cervelet est impliqué dans beaucoup plus de tâches que la simple exécution des mouvements, par exemple dans des actions comme écrire et parler et même certains aspects de la planification cognitive. Si c'est exact, des déficits dans les fonctions du cervelet pourraient accroître les problèmes dans l'apprentissage de l'écriture, de la lecture et de l'orthographe.

Que peut-on faire?

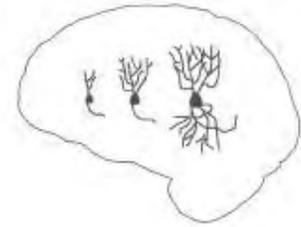
Il y a un certain nombre de traitements contre la dyslexie, chacun prescrit selon les différentes hypothèses pouvant expliquer les symptômes. Certains se focalisent sur l'hypothèse magnocellulaire, d'autres se basent sur les différentes formes du problème, connues sous les noms de dyslexie superficielle ou profonde, qui nécessitent différentes formes de traitement. Tous ces traitements reposent sur un diagnostic précoce.

Les scientifiques ne sont pas toujours du même avis et le meilleur traitement contre la dyslexie est un très bon exemple de ce désaccord. Récemment, il a été suggéré que des problèmes dans l'analyse du son conduisent certains dyslexiques dans la mauvaise voie par des mécanismes normaux de plasticité du cerveau. L'idée est que les enfants pourraient « revenir sur la bonne voie » s'ils sont encouragés à jouer à des jeux électroniques dans lesquels ils entendent des sons ralentis à un point tel que les limites phonémiques sont plus claires. Les sons sont ensuite accélérés progressivement. Certains proclament que cela fonctionne parfaitement mais des tests indépendants sont en cours de réalisation. Ce qui est scientifiquement intéressant est l'idée qu'un processus neural normal interagit avec une anomalie génétique précoce pour produire un effet exagéré. C'est un exemple parfait d'interaction entre gènes et environnement.

Il est important d'insister sur le fait que les dyslexiques pourraient être légèrement meilleurs que des bons lecteurs dans des jugements perceptuels tels que la distinction des couleurs et la discrimination de la forme globale, plutôt que locale. Cela pourrait peut-être expliquer le fait que certains dyslexiques soient meilleurs pour entrevoir des associations à grande échelle, pour faire des associations imprévues et pour la pensée holistique en général. Rappelez-vous que **Léonard de Vinci, Hans Christian Andersen, Edison et Einstein** et d'autres artistes et inventeurs étaient dyslexiques.



La plasticité



Notre cerveau change constamment au cours de notre vie. Cette capacité de changer est appelée **plasticité** - par analogie avec la pâte à modeler ou la plastiline qui peut constamment être remodelée. Pas le cerveau en entier, mais les neurones individuels peuvent être modifiés pour différentes raisons : durant le développement lorsqu'ils sont jeunes, en réponse à des dommages au cerveau et durant l'apprentissage. Il existe divers mécanismes de plasticité et le plus important est la **plasticité synaptique** - la possibilité qu'ont les neurones de modifier leur capacité de communiquer entre eux.

Moulage de notre futur

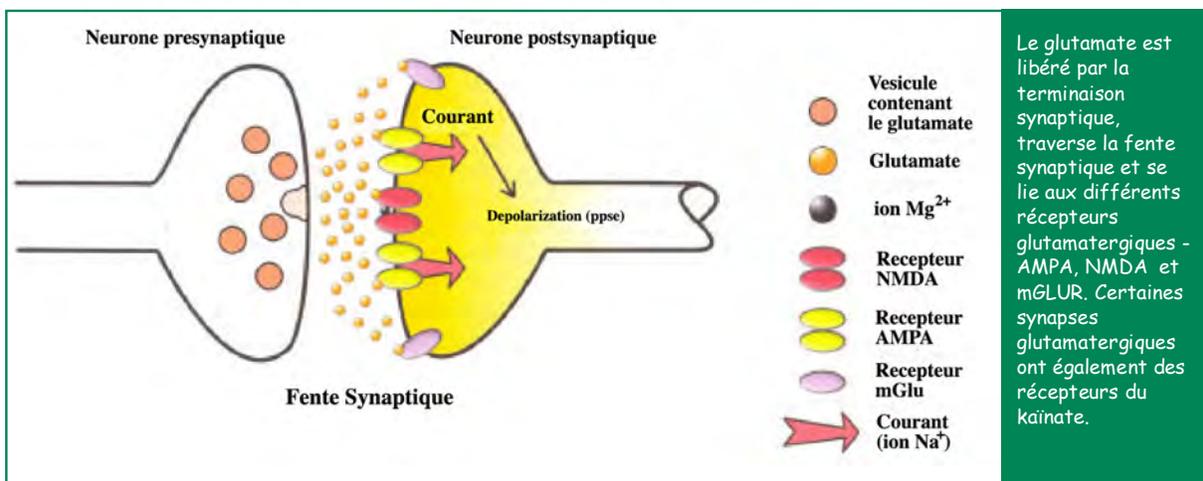
Comme nous l'avons vu au dernier chapitre, les connexions précoces entre les neurones requièrent une mise au point délicate. Au cours de notre interaction avec l'environnement, ces connexions synaptiques commencent à changer - de nouvelles sont créées, les connexions utiles renforcées et celles moins fréquemment utilisées affaiblies ou même complètement éliminées. Les synapses actives et celles en cours de remodelage sont gardées alors que le reste est éliminé. C'est le genre de principe "utilise-le ou perd-le" qui moule nos cerveaux.

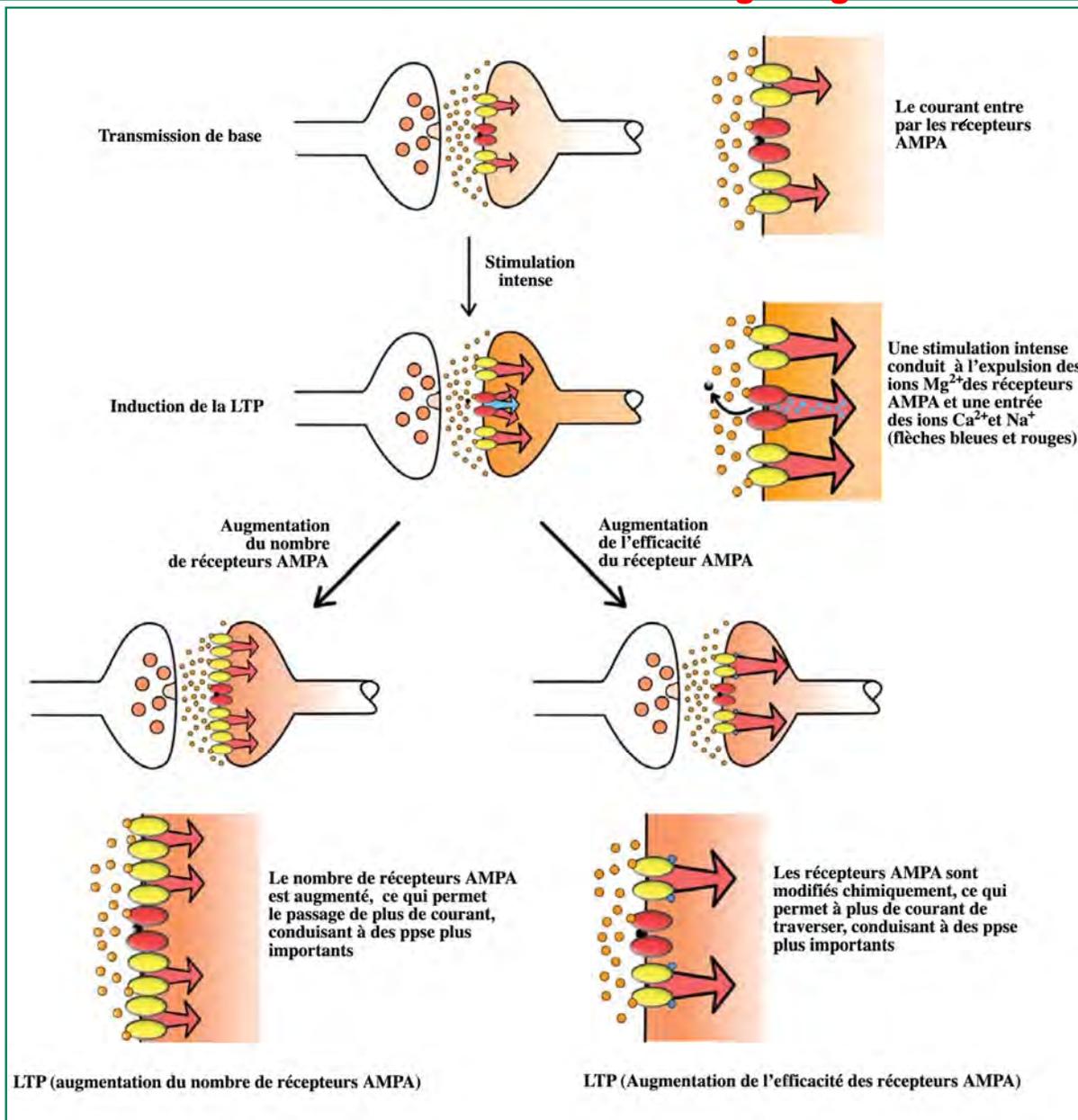
La transmission synaptique implique la libération de neurotransmetteurs chimiques qui activent des protéines spécifiques appelées récepteurs. La réponse électrique normale à la libération du neurotransmetteur est une mesure de la **force synaptique**. Elle peut varier et ce changement peut durer quelques secondes, quelques minutes ou même toute la vie. Les neuroscientifiques sont particulièrement intéressés par ces changements à long terme de la force synaptique qui peuvent être produits par de brèves périodes d'activité neuronale, et principalement par deux processus appelés potentialisation à long terme (**long-term potentiation, LTP**), qui augmente cette force, et dépression à long terme (**long-term depression, LTD**), qui la diminue.

Un avant-goût du fonctionnement

Le glutamate est un acide aminé commun utilisé par tout notre corps pour la synthèse des protéines. Vous l'avez sûrement déjà rencontré comme exhausteur de goût sous la forme de glutamate de sodium. C'est le neurotransmetteur qui fonctionne au niveau des synapses les plus plastiques de notre cerveau - celles où ont lieu LTP et LTD. Les récepteurs du glutamate, qui sont principalement sur la face réceptrice de la synapse, se présentent sous 4 formes. Trois sont des récepteurs ionotropiques et se nomment **AMPA**, **NMDA** et **kaïnate**. Le quatrième type est métabotrope et est appelé **mGluR**. Bien que ces types de récepteurs glutamatergiques répondent au même neurotransmetteur, ils exercent des fonctions très différentes. Les récepteurs glutamatergiques ionotropiques utilisent les canaux ioniques pour créer un potentiel post-synaptique excitateur (ppse) alors que les récepteurs glutamatergiques métabotropiques modulent la taille et la nature de cette réponse, comme dans les actions neuromodulatrices décrites précédemment (page 8). Tous les types de récepteurs sont importants pour la plasticité synaptique mais ce sont les récepteurs AMPA et NMDA qui sont les plus étudiés et qui sont considérés comme les **molécules de la mémoire**. Beaucoup des connaissances acquises sur ces récepteurs ont abouti grâce à des travaux pionniers où ont été développées de nouvelles molécules qui agissent sur ces récepteurs pour modifier leur activité (voir encadré page 29).

Les récepteurs AMPA sont les plus rapides. Une fois le glutamate lié à ces récepteurs, ils ouvrent rapidement leur canaux ioniques et produisent un potentiel post-synaptique excitateur (ppse, décrit au chapitre 3). Le glutamate se lie aux récepteurs AMPA pendant une fraction de seconde et une fois qu'il les quitte, il est éliminé de la synapse, les canaux ioniques se referment et le potentiel électrique retourne à son état de repos. C'est ce qui se passe quand les neurones du cerveau s'échangent des informations.





Les récepteurs NMDA (en rouge) sont le moteur de l'apprentissage. Le transmetteur est libéré à la fois durant l'activité de base et l'induction de la LTP (en haut à gauche). Le site où le Magnésium (Mg^{2+} , petit cercle noir, en haut à droite) bloque le canal Calcium (Ca^{2+}) est à l'intérieur de la membrane cellulaire et est déplacé par une dépolarisation intense (diagramme suivant vers le bas). Cela se passe lorsque les neurones doivent modifier leur connexion avec d'autres neurones. La LTP peut se présenter comme une augmentation du nombre de récepteurs AMPA (récepteurs jaunes, en bas à gauche) ou comme une augmentation de l'efficacité de ces récepteurs (en bas à droite).

Les récepteurs NMDA: des machines moléculaires déclenchant la plasticité.

Le glutamate se lie également aux récepteurs du NMDA sur le neurone postsynaptique. Ce sont des machines moléculaires essentielles au déclenchement de la plasticité synaptique. Si la synapse est activée relativement lentement, le récepteurs NMDA n'a que peu ou pas d'influence. Cela est dû au fait qu'aussitôt que le récepteur NMDA ouvre son canal ionique, celui-ci est bouché par d'autres ions présents dans la synapse - des ions magnésium (Mg^{2+}). Mais lorsque la synapse est activée par plusieurs vagues rapides d'entrées dans le neurone, le récepteur NMDA perçoit immédiatement cette excitation. Cette plus grande activité synaptique provoque une dépolarisation intense et chasse les ions Mg^{2+} du canal ionique NMDA par un processus de répulsion électrique. Dès lors, les récepteurs NMDA sont immédiatement capables de participer à la communication synaptique.

Ils réalisent cela de deux manières: premièrement, tout comme les récepteurs AMPA, ils laissent passer des ions Na^+ et K^+ , ce qui augmente la dépolarisation; deuxièmement, ils permettent au calcium (Ca^{2+}) d'entrer dans le neurone. En d'autres termes, les récepteurs NMDA perçoivent une intense activité neuronale et transmettent un signal au neurone sous forme de vague de Ca^{2+} . Cette vague de Ca^{2+} est brève, ne durant pas plus d'une seconde lorsque le glutamate est lié aux récepteurs NMDA. Cependant, le Ca^{2+} est une molécule cruciale puisqu'il signale au neurone l'activation des récepteurs NMDA.



Appareil utilisé lors de l'enregistrement des minuscules changements de voltage qui ont lieu dans la synapse.

Une fois dans le neurone, le Ca^{2+} se lie aux protéines présentes à proximité de la synapse où les récepteurs NMDA sont activés. Beaucoup de ces protéines sont connectées physiquement au récepteur NMDA pour constituer toute une machinerie moléculaire. Parmi elles, des enzymes sont activés par le Ca^{2+} et cela provoque la modification chimique d'autres protéines dans ou à proximité de la synapse. Ces modifications chimiques sont les premières étapes de la formation des souvenirs.

Les récepteurs AMPA: notre machinerie moléculaire de stockage des souvenirs.

L'activation des récepteurs NMDA déclenche des changements plastiques dans la connectivité des neurones, mais comment sont exprimées des différences d'intensité? Il est possible que plus de transmetteur chimique soit libéré. C'est envisageable, mais nous sommes pratiquement certains qu'un des mécanismes implique les récepteurs AMPA du côté postsynaptique. Premièrement, on peut imaginer que les récepteurs AMPA travaillent plus efficacement, par exemple en faisant passer plus de courant dans le neurone lors de son activation. Deuxièmement, plus de récepteurs AMPA peuvent être insérés dans la synapse. Dans les deux cas, cela conduit à un ppse plus important : c'est le phénomène de LTP. Au contraire, une réduction du nombre ou de l'efficacité des récepteurs AMPA conduit à la LTD. La beauté de ce mécanisme d'induction de LTP ou LTD provient de son élégance associée à une certaine simplicité - cela peut se passer dans une simple épine dendritique et donc altérer la force synaptique de manière très localisée. Il semblerait que la mémoire soit basée sur ce simple mécanisme. C'est un sujet sur lequel nous reviendrons au prochain chapitre.

Exercer le cerveau

Les changements dans le fonctionnement des récepteurs AMPA ne sont cependant qu'une partie de l'histoire. Lorsque les souvenirs deviennent plus permanents, des altérations structurelles apparaissent dans le cerveau. Les synapses qui contiennent plus de récepteurs AMPA après l'induction de la LTP changent de forme et deviennent plus grosses, ou de nouvelles synapses bourgeonnent de telle façon que le travail d'une synapse est effectué par deux synapses. Inversement, les synapses qui perdent leurs récepteurs AMPA après induction de la LTD peuvent flétrir et disparaître. La substance physique de notre cerveau est altérée en réponse à l'activité du cerveau. Le cerveau aime l'exercice - l'exercice mental bien sûr! Tout comme nos muscles deviennent plus forts lors d'exercices physiques, il semblerait que nos connexions synaptiques deviennent plus nombreuses et mieux organisées lorsque nous les utilisons souvent.

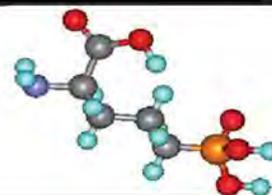
L'esprit supérieur à la mémoire

La façon dont nous apprenons est largement influencé par notre état émotif: nous avons tendance à mieux nous rappeler les événements associés à des expériences particulièrement heureuses, tristes ou douloureuses. Nous apprenons également mieux lorsque nous nous concentrons! Ces états d'esprit impliquent la libération de neuromodulateurs tels que l'acétylcholine (quand nous nous concentrons intensément), la dopamine, la noradrénaline et les hormones stéroïdiennes, tel que le cortisol (lors de nouveauté, de stress et d'anxiété). Ces modulateurs ont de multiples actions sur les neurones, dont beaucoup agissent via des changements du fonctionnement des récepteurs NMDA. D'autres actions incluent l'activation de gènes spécifiques associés à l'apprentissage. Les protéines correspondantes aident à la stabilisation de la LTP et augmentent sa durée.

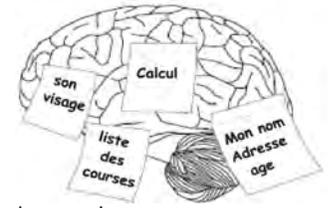
Le docteur interne

La plasticité synaptique joue un autre rôle critique pour notre cerveau : elle peut aider le cerveau à guérir après un accident. Par exemple, si les neurones qui contrôlent un mouvement particulier sont détruits, comme cela arrive lors d'une attaque ou d'une blessure sérieuse au cerveau, tout n'est pas nécessairement perdu. Dans la plupart des cas, les neurones eux-mêmes ne ressuscitent pas. Au lieu de cela, d'autres neurones s'adaptent et reprennent les fonctions des neurones perdus, formant un nouveau réseau similaire à l'ancien. C'est un processus de réapprentissage qui met en évidence certaines facultés de récupération du cerveau.

Jeffrey Watkins, un chimiste qui a transformé l'étude de la transmission excitatrice dans le cerveau en développant des molécules comme l'AP5 (ci-dessous), qui agit sur des récepteurs glutamatergiques spécifiques.



Apprentissage et mémoire

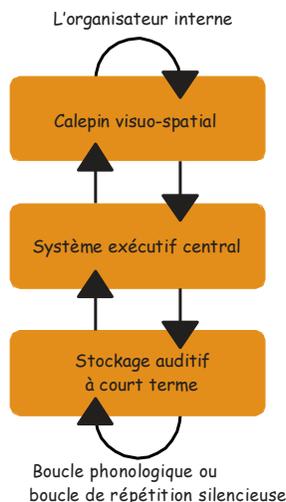


Nos souvenirs sont au centre de notre individualité. Ce que chacun de nous se rappelle est différent de ce que les autres se rappellent, même dans des situations où nous étions ensemble. Pourtant, chacun à notre façon, nous nous rappelons des événements, des faits, des émotions et des habiletés - certains pour une durée relativement courte, d'autres pour le reste de notre vie. Le cerveau possède de multiples systèmes de mémorisation, chacun avec des caractéristiques différentes et contrôlé par différents réseaux neuronaux. Il est largement admis que la formation de nouveaux souvenirs dépend de la plasticité synaptique, décrite au chapitre précédent, mais les mécanismes neuronaux de récupération des informations demeurent méconnus. Alors que nous nous plaignons tous de notre mémoire, elle est en général relativement bonne, ne commençant à faire défaut qu'avec l'âge ou certaines maladies neurologiques. Même si nous souhaitons parfois améliorer notre mémoire, cela pourrait avoir comme inconvénient de nous rappeler des choses que nous ferions mieux d'oublier.

Nous l'utilisons pour nous rappeler des paroles assez longtemps pour interpréter une conversation, pour faire du calcul mental, pour nous rappeler où et quand nous avons déposé nos clefs il y a à peine un instant. La fidélité est centrale à ce système - une caractéristique coûteuse conduisant à une capacité limitée et éphémère. Il est couramment admis que nous pouvons stocker 7 ± 2 "objets" dans notre mémoire de travail; c'est pourquoi la plupart des numéros de téléphone ne contiennent pas plus de 7 ou 8 chiffres. Mais se les rappeler précisément est indispensable. Vous pouvez démontrer cette capacité et la courte conservation de la mémoire de travail grâce à cette expérience simple que vous pouvez faire avec vos amis.

L'organisation de la mémoire

Il n'y a pas une zone précise du cerveau vers laquelle toute l'information apprise au cours de notre vie sera transportée. La **mémoire de travail** maintient l'information dans notre cerveau pendant une courte période dans un état de conscience active. Le stockage plus important, passif, de l'information est appelé **mémoire à long terme**.



Le système de mémoire de travail à court terme de notre cerveau.

La mémoire de travail

Comme un calepin sur notre bureau qui sert à inscrire un nom ou un numéro de téléphone, notre cerveau comporte un système pour se rappeler de façon très précise de petites quantités d'information.

Une expérience sur la mémoire à court terme

Un simple test de mémoire à court terme ou de travail est appelé "empan mnésique". Vous avez besoin au minimum de 2 personnes, mais cela marche mieux avec toute la classe. Secrètement, l'un d'entre vous écrit une série de lettres, deux au début, en prenant garde de ne pas épeler un mot (par ex. XT). Cette même personne continue de composer d'autres suites de lettres, ajoutant une lettre à chaque fois (par ex. une suite de 5 lettres comme 5 QVHKZ et une suite de 10 lettres DWCUKQBPSZ). L'expérience débute lorsque toutes ces suites ont été préparées. La deuxième personne, ou toute la classe, écoute chaque lettre d'une suite et, après 5 secondes, essaye de la retranscrire de mémoire dans l'ordre exact. En commençant par la simple suite de 2 lettres, le test de mémorisation continue vers les suites plus longues. La plupart des gens arrivent à se rappeler parfaitement 7-8 lettres. Très peu atteignent 10 lettres sans se tromper. La capacité de la mémoire à court terme a été estimée comme étant égale au « nombre magique de 7 ± 2 ».

Un **système exécutif central** contrôle le flux d'informations, aidé par deux réserves de mémoire additionnelles. Il y a un **centre phonologique** accompagné d'une **boucle de répétition silencieuse** - la partie de votre cerveau que vous utilisez pour vous parler à vous-même). Même lorsque vous lisez des mots ou des nombres visuellement, l'information est transcrite en code phonologique et stockée brièvement dans ce système à deux composants. Il y a également un **calepin visuel** qui garde les images des objets suffisamment longtemps pour que vous puissiez les manipuler dans votre esprit.

La mémoire de travail est principalement située dans les **lobes frontaux et pariétaux**. Les études d'imagerie du cerveau (voir p. 41) utilisant la TEP et l'IRMf indiquent que les parties auditives de la mémoire de travail sont généralement latéralisées

Défaut de mémoire et localisation de la mémoire épisodique dans le cerveau

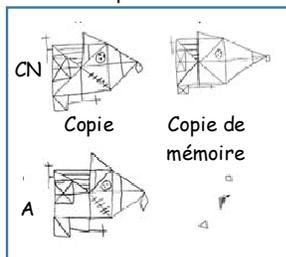
La dernière forme de mémoire est la mémoire **épisodique**. C'est celle que vous utilisez pour vous souvenir d'une expérience personnelle. Il existe une différence importante entre se rappeler un événement et apprendre quelque chose: un événement ne se passe qu'une fois. Si vous oubliez ce que vous avez mangé ce matin au petit déjeuner (improbable) ou ce qui s'est passé le Noël précédent (possible), ou toutes les choses qui se sont passées lors de votre premier jour d'école (probable), vous ne pouvez pas revenir sur ces événements comme pour une leçon de rattrapage. Ce système apprend rapidement parce que c'est nécessaire.

Nous avons énormément appris sur la mémoire épisodique par l'étude de patients qui, suite à une attaque cérébrale, une tumeur au cerveau ou une infection virale telle qu'une encéphalite causée par un virus herpès, ont parfois des déficits très spécifiques de cette forme de mémoire. L'étude précise de ces patients a permis de définir l'organisation anatomique des différents systèmes de mémorisation, y compris la mémoire épisodique.

"Ce n'est pas tant la blessure qui attire notre attention mais plutôt la façon dont les fonctions normales sont affectées par la blessure et la maladie"
(Sir Henry Head - Neurologue, XX^{ème} siècle).

Les personnes affectées par une condition appelée **amnésie** ne sont pas capables de se rappeler avoir rencontré une autre personne à peine 30 minutes plus tôt. Elles ne sont pas capables de se rappeler si elles ont déjà mangé ou si elles doivent encore le faire, ou même de se remémorer les choses simples de la vie de tous les jours telles que l'emplacement des objets dans une maison. Montrez-leur un dessin complexe -tel que celui présenté dans l'encadré ci-dessous- et elles peuvent le copier de façon précise mais ne peuvent le redessiner aussi bien que la plupart d'entre nous 30 minutes plus tard. Souvent, elles ne sont pas capables de se rappeler des choses qui se sont passées avant leur maladie. Cela s'appelle une amnésie rétrograde.

Une telle vie est dénuée de structure de temps et d'espace et a été décrite par un patient amnésique comme l'impression de constamment « se réveiller après un rêve ». Pourtant cette même personne conserve la maîtrise du langage, se rappelle la signification des mots et possède assez de mémoire de travail pour avoir une conversation sensée.

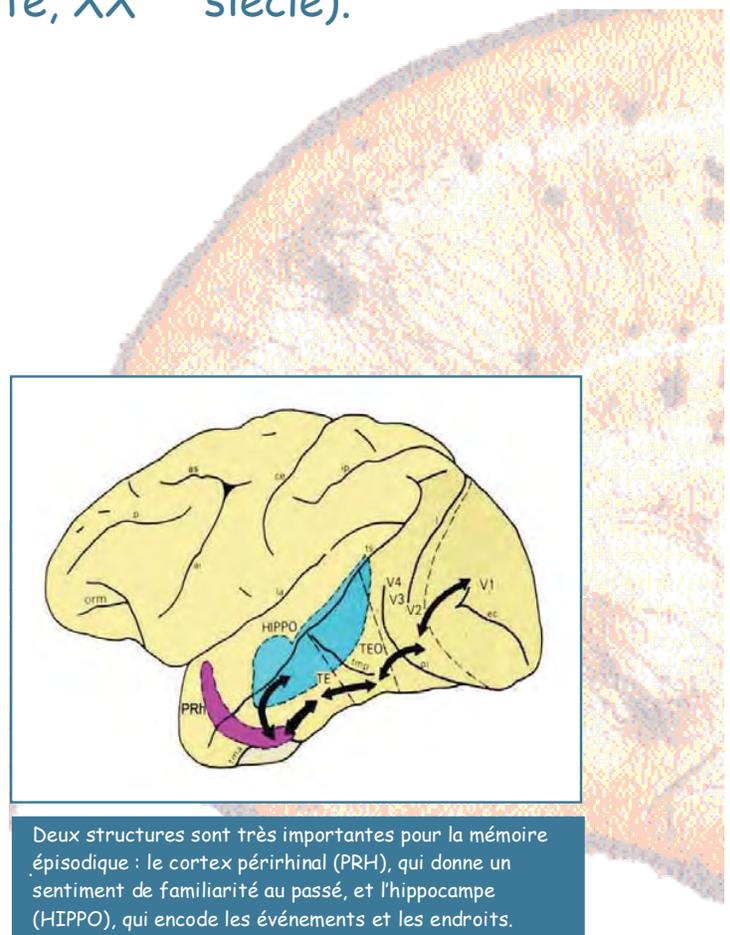


Ce n'est qu'au moment où l'on recommence exactement la même conversation avec elle quelques minutes plus tard que l'on se rend compte du terrible isolement de son existence.

Les amnésiques (A) peuvent voir normalement et copier ce dessin complexe de façon précise mais ne peuvent se le rappeler aussi longtemps qu'un sujet contrôle normal (CN).

De façon surprenante, les patients amnésiques peuvent apprendre certaines choses qu'ils ne peuvent se rappeler de façon consciente! Ils peuvent toujours acquérir certaines capacités motrices ou apprendre à lire à l'envers très rapidement.

Apprendre à lire à l'envers rapidement prend du temps. C'est aussi vrai pour un amnésique que pour nous. La différence est que nous nous rappelons l'avoir appris, pas les amnésiques. C'est une dissociation fascinante de leur état de conscience. Les personnes amnésiques sont conscientes de ce qu'elles sont en train d'apprendre mais par la suite ne se rendent pas compte qu'elles ont appris. Elles ne sont pas capables de retrouver consciemment ces connaissances du passé. Les dommages responsables de ces problèmes affligés peuvent avoir lieu dans un certain nombre de circuits cérébraux. Des zones du mésencéphale appelées les **corps mamillaires** et le **thalamus** semblent critiques pour la mémoire, de même qu'une structure du lobe temporal médian nommée **hippocampe**. Des dommages au sein de ces régions semblent affecter particulièrement la formation de la mémoire épisodique et sémantique.



Deux structures sont très importantes pour la mémoire épisodique : le cortex périrhinal (PRH), qui donne un sentiment de familiarité au passé, et l'hippocampe (HIPPO), qui encode les événements et les endroits.

D'autres systèmes de mémoire

Des dommages ailleurs dans le cerveau affectent d'autres systèmes de mémoire. Des affections dégénératives, tels que certains types de **démence sémantique** (une forme de maladie d'Alzheimer), peuvent provoquer des schémas fascinants de trouble de la mémoire sémantique. Au début, les patients sont capables de vous dire que les photos qu'ils observent montrent un chat, un chien, une voiture ou un train. Dans un état plus avancé de la maladie, ils peuvent hésiter à appeler une photo de souris « souris », la nommant plutôt « chien ». Ce que cela confirme, c'est que l'information est organisée en catégories, avec les informations « animées » placées séparément des informations « inanimées ».

Neurobiologie de la mémoire

L'étude précise de patients neurologiques nous aide à définir où se trouvent les fonctions de mémorisation dans le cerveau, mais comprendre leur mécanisme au niveau des neurones et des neurotransmetteurs chimiques implique une recherche soignée utilisant des animaux de laboratoire.

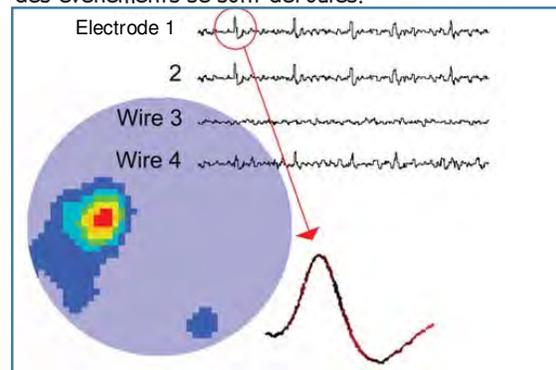
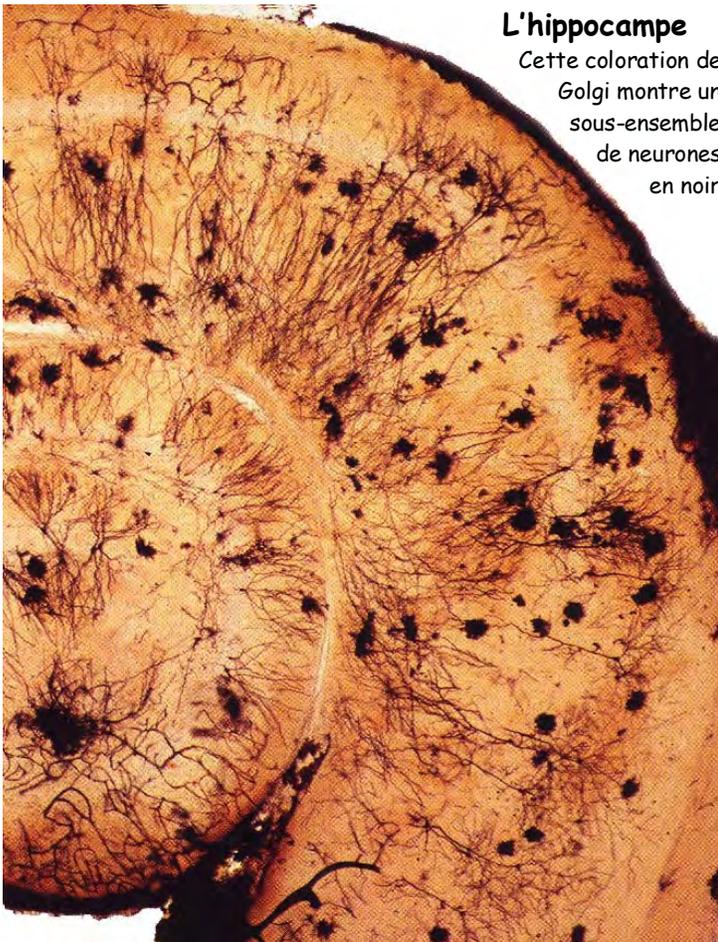
Les neuroscientifiques pensent maintenant que la mise en place des connexions neuronales dans le cerveau en développement ressemble sous plusieurs aspects aux phases précoces de l'apprentissage. Le lien qui se développe entre un enfant et sa mère a été étudié chez le poussin. Ce processus est appelé **empreinte** (*imprinting*). Nous savons maintenant où ce processus

d'apprentissage a lieu au sein du cerveau du poussin et les transmetteurs chimiques libérés pour agir sur les récepteurs impliqués dans le stockage de « l'image » de la mère. Cette image est très précise et le poussin suivra sa mère et pas une autre. Les jeunes animaux doivent également savoir quelle nourriture est comestible en goûtant dans un premier temps de petites quantités de nourriture et en apprenant à reconnaître celle qui a mauvais goût. Cela ne peut être dû seulement à des prédispositions génétiques: des mécanismes d'apprentissage mis au point au cours du développement sont impliqués. En aval des récepteurs activés par l'empreinte ou la nourriture goûtée, une cascade de seconds messagers chimiques transmet des signaux au noyau des cellules du cerveau, où des gènes sont alors activés pour former des protéines spécifiques qui en fixeront littéralement le souvenir.

Les **cellules de lieu** (*place cells*) sont une autre découverte importante. Ce sont des neurones de l'hippocampe qui émettent un potentiel d'action seulement lorsque l'animal explore un lieu familier. Différentes cellules codent pour différentes parties de l'environnement, de sorte que toute une population de cellules cartographie une région entière. D'autres cellules dans des régions adjacentes encodent la direction prise par l'animal. Ces deux zones travaillent ensemble - la carte de l'espace et le sens de l'orientation - pour que l'animal retrouve son chemin. C'est très important pour l'animal, car trouver de la nourriture et de l'eau et pouvoir retourner vers sa tanière, son nid, bref sa maison, est vital pour sa survie. Ce système d'apprentissage par navigation est relié à la mémoire sémantique et à la mémoire épisodique. Les animaux forment une représentation stable des objets situés dans leur territoire, exactement comme nous acquérons une connaissance factuelle de notre environnement. Et cette carte offre une structure mémorielle qui permet de se remémorer des événements, tel que le dernier endroit où un prédateur a été observé. Les cellules de lieu encodent plus que la localisation : elles aident les animaux à se rappeler où des événements se sont déroulés.

L'hippocampe

Cette coloration de Golgi montre un sous-ensemble de neurones en noir



Quatre électrodes d'enregistrement près de cellules de l'hippocampe révèlent des influx dans 2 électrodes (numéros 1 et 2, parfois 4) qui représentent des neurones activés par un lieu particulier (zone colorée dans le disque). En étirant l'échelle de temps (cercle rouge), on peut mieux voir la forme des pics d'activité dans le cerveau.

Comment ces cartes sont-elles formées, ainsi que d'autres souvenirs? Une idée qui s'impose est que la plasticité basée sur les récepteurs NMDA est impliquée. Dans le chapitre précédent, nous avons décrit comment l'activation de la plasticité synaptique change la force des connexions dans un réseau de neurones et que c'est une façon d'emmagasiner l'information. La reconnaissance d'un endroit est altérée lorsqu'une drogue qui bloque les **récepteurs**

NMDA est injectée dans l'hippocampe. Par exemple, rats et souris peuvent être entraînés à nager dans une piscine pour trouver une plate-forme cachée sous la surface de l'eau, où ils peuvent se reposer. Ils utilisent leurs cellules de lieu et d'orientation de la tête pour trouver leur chemin. Ces cellules gardent en mémoire la localisation correcte de la plate-forme en utilisant la plasticité déclenchée par les récepteurs NMDA. De plus, on a créé des animaux « knock out » chez lesquels les récepteurs NMDA ont été supprimés de l'hippocampe. Ces animaux apprennent mal et ont des cellules de lieu peu précises. Dans le chapitre précédent, nous avons expliqué que des changements dans la force des synapses sont exprimés via des altérations des récepteurs excitateurs AMPA. Nous ne savons toujours pas si cela est vrai pour la mémoire. C'est actuellement un sujet d'intense recherche.



Ce rat vient de nager dans la piscine vers la plate-forme cachée sur laquelle il se maintient.

Pouvons-nous améliorer la mémoire?

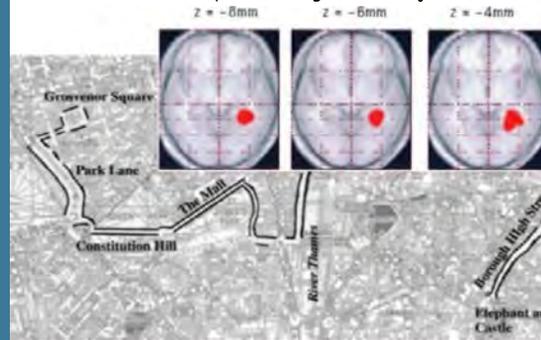
Nous pensons tous que cela serait un avantage de pouvoir améliorer la capacité ou la persistance de notre mémoire. Les personnes âgées se plaignent souvent de leur mémoire. Cependant, améliorer notre mémoire serait très certainement accompagnée d'un coût. En effet, une bonne mémoire est un équilibre entre se rappeler et oublier. Si nous pouvions l'améliorer, nous aurions des difficultés pour oublier les choses insignifiantes qui se sont déroulées au cours de la journée et dont nous n'avons pas besoin. Le « yin et le yang » d'une bonne mémoire, c'est se rappeler et organiser les choses importantes et oublier les choses inutiles. Il paraît improbable que nous ayons un jour une pilule qui améliorerait notre mémoire comme par magie, du moins chez les personnes normales. L'évolution s'est assurée que le système soit équilibré de façon optimale.

Cela dit, les oublis réellement sérieux peuvent être atténués par des médicaments qui permettent aux récepteurs AMPA et NMDA de mieux fonctionner, ou des médicaments qui stimulent la cascade de seconds messagers identifiés par les études sur l'apprentissage chez les jeunes animaux. Il serait utile d'enrayer le cours de maladies dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer qui affecte la mémoire de façon précoce. Une des aventures excitantes aujourd'hui en neurosciences, pour les scientifiques au sein des universités, des instituts de recherche et des compagnies pharmaceutiques, c'est de travailler sur un de ces projets. Etant donné que la population de pratiquement tous les pays développés tend à vieillir, des traitements qui pourraient aider les personnes âgées à vivre plus longtemps de façon autonome seraient un avantage précieux.

Cependant, certains scientifiques pensent que l'ingénierie cognitive serait nécessaire en parallèle aux médicaments. Vous n'entendez pas aussi souvent parler de l'ingénierie cognitive que des médicaments

Aux frontières de la recherche

L'activité dans et à proximité de l'hippocampe augmente chez les chauffeurs de taxi quand ils imaginent un trajet.



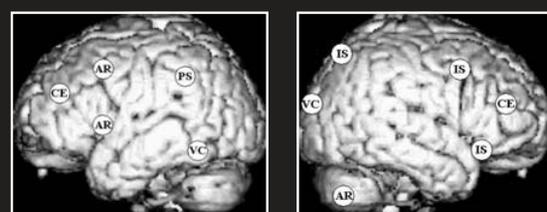
Les chauffeurs de taxi de Londres doivent connaître la ville impeccablement avant de pouvoir la sillonner pour leurs courses. Quand des chercheurs ont scanné le cerveau de chauffeurs de taxi expérimentés et leur ont demandé d'imaginer le trajet de Marble Arch à Elephant and Castle, ils ont observé une plus grande activation de la partie droite du cortex parahippocampique (zones rouges). L'IRM structurelle a montré un changement dans la taille relative de certaines parties de l'hippocampe qui pourrait être relié à la quantité d'informations sur la ville que les chauffeurs se rappellent - mais d'autres facteurs pourraient être impliqués.

dans les journaux, mais elle n'en est pas moins importante. L'idée est de prendre avantage de ce que nous avons appris concernant l'encodage, le stockage, la consolidation et la récupération de l'information. Par exemple on peut se concentrer, espacer les sessions d'apprentissage et obtenir des rappels fréquents pour aider ces processus de fixation des souvenirs. Certaines personnes âgées avec des problèmes de mémoire trouvent le système de radiomessagerie (paging) appelé NeuroPage très utile : il leur rappelle ce qu'ils doivent faire et les aide à structurer leur journée. Reconnaître les différents principes opérants de la mémoire épisodique et de l'apprentissage des compétences est également essentiel. Vous n'assimilerez jamais une aptitude donnée si vous n'entendez simplement parler, bien que cela fonctionne pour la mémoire épisodique. Quiconque essaie d'acquérir une compétence technique doit pratiquer souvent, comme le rappelle tout professeur de musique à ses élèves.

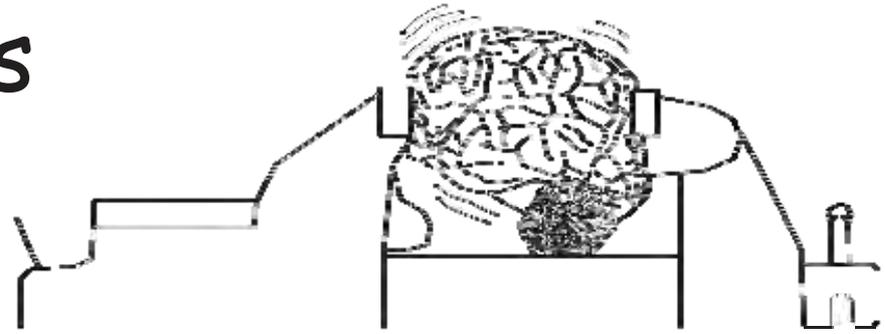
Alan Baddeley a développé le concept de mémoire de travail, composée de différents systèmes qui interagissent.



Le stockage phonologique, le calepin visuo-spatial et la centrale exécutive sont situés dans différentes parties du cerveau.



Le Stress



Le stress affecte même les rythmes de vie les plus tranquilles. Nous en faisons tous l'expérience durant les examens, les compétitions sportives ou au cours de disputes avec des amis ou des ennemis. Pourquoi cela se produit et quelle est la cause de cette sensation désagréable? Le stress sert-il à quelque chose? Que se passe-t-il lorsque ça tourne mal? Les neuroscientifiques commencent à comprendre comment le cerveau génère une réponse chimique coordonnée en réponse au stress.

Qu'est-ce que le stress et pourquoi en avons-nous besoin

Le stress est difficile à définir. Ce n'est pas juste être sous pression car cette situation n'est pas toujours stressante- mais c'est plutôt une sorte de disparité entre ce que le corps et le cerveau anticipent et les défis que nous expérimentons ou que nous ressentons en réalité. Plusieurs défis auxquels nous faisons face sont **psychologiques** - reflétant les difficultés à interagir avec les autres tout en travaillant vers le succès académique, rivaliser pour une place dans l'équipe scolaire ou, éventuellement, pour un emploi. D'autres stress sont **physiques** comme une maladie grave ou une jambe cassée au cours d'un accident de voiture. Cependant la majorité des sources de stress sont mixtes: la douleur ou tout autre affliction physique d'une maladie sont couplées à l'angoisse et aux préoccupations.

Le stress est un processus fondamental. Il affecte tous les organismes, de la simple bactérie et du protozoaire, aux complexes eucaryotes comme les mammifères. Dans les organismes unicellulaires et dans chacune des cellules de notre corps, des molécules se sont développées pour assurer une série de systèmes d'urgence qui protègent les fonctions cellulaires-clés des attaques externes inattendues et de leurs conséquences internes. Par exemple, des molécules spécialisées nommées **protéines de choc thermique** (en anglais 'heat-shock proteins'; HSP) guident les protéines endommagées vers l'endroit où elles seront réparées ou éliminées sans danger pour l'organisme, protégeant ainsi les cellules d'une toxicité ou d'une dysfonction. Dans les organismes complexes, comme le nôtre, les systèmes de stress ont évolué en tant que processus hautement sophistiqués pour nous permettre de gérer les défis hors de l'ordinaire qui peuvent nous affliger. Ces processus utilisent les mécanismes de protection cellulaire comme des blocs de construction dans un réseau plus vaste de protection contre le stress.

Le stress et le cerveau

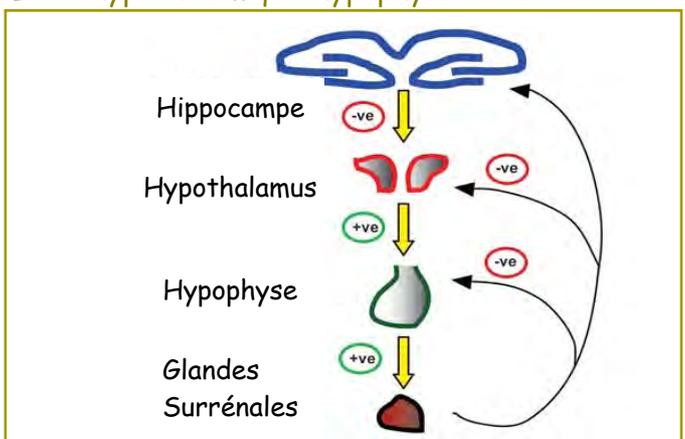
Lorsque le stress est perçu, la réponse est coordonnée par le cerveau. Notre évaluation cognitive d'une situation dans le cerveau interagit avec les signaux corporels de la circulation sanguine comme les hormones, les nutriments et les molécules inflammatoires, ainsi qu'avec l'information provenant des nerfs périphériques et rendant compte de l'état des organes vitaux et des sensations. Le cerveau intègre ces informations pour produire une série de réponses graduées et spécifiques. Notre compréhension de ces mécanismes provient

d'études de **neuroendocrinologie**. Les hormones circulant dans le sang sont contrôlées par le cerveau pour permettre au corps de gérer le stress.

Se battre ou fuir?

La réponse la plus facile à reconnaître est l'activation immédiate de ce qui est appelé le **système nerveux sympathique**. Après avoir perçu un défi stressant et avoir déterminé la réponse appropriée, le cerveau active rapidement des nerfs provenant des centres de contrôle du tronc cérébral. Ceux-ci déclenchent la libération de noradrénaline dans une variété de structures et de l'adrénaline sécrétée par les glandes surrénales (situées juste au-dessus des reins). Leur libération est sous-jacente à la réponse '**se battre ou fuir**' - la réaction classique et immédiate qui doit survenir en réponse au danger. Nous reconnaissons tous cette **sensation initiale d'excitation, de transpiration, d'une plus grande lucidité, d'une fréquence cardiaque rapide, d'une plus grande pression sanguine et d'un sentiment général de peur** qui surviennent dans les moments qui suivent immédiatement un défi stressant. Ces changements sont causés par les récepteurs que l'on retrouve sur les vaisseaux sanguins entraînant leur constriction et, conséquemment, une augmentation de la pression sanguine. Les récepteurs situés au niveau du cœur causent son accélération et produisent une sensation de martèlement dans notre poitrine communément appelé palpitations. Il y a aussi des récepteurs au niveau de la peau qui font se dresser les poils (chair de poule) et dans l'intestin causant ces déroutantes sensations abdominales que nous ressentons tous lorsque nous sommes stressés. Ces changements sont présents pour nous préparer à nous battre ou à fuir - et pour concentrer l'apport sanguin aux organes vitaux, aux muscles et au cerveau.

L'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénale



L'axe HPA (venant de l'anglais Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis). L'hypothalamus au centre contrôle la relâche des hormones de la glande hypophysaire qui agit sur les glandes surrénales. Le feedback négatif des hormones ainsi relâchées est transmis aux différents niveaux de l'axe.

La deuxième réponse neuroendocrine majeure au stress est l'activation d'un circuit liant le corps au cerveau appelé l'axe HPA. Cet axe relie l'hypothalamus, l'hypophyse (ou glande pituitaire) et la corticosurrénale par la voie de vaisseaux sanguins, transportant les hormones spécialisées.

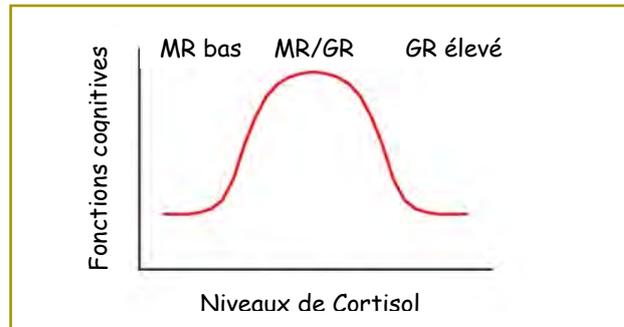
L'hypothalamus est la région clé du cerveau régulant plusieurs de nos hormones. Il reçoit de robustes connexions en provenance des aires du cerveau qui traitent l'information émotionnelle, incluant l'amygdale, et des régions du tronc cérébral contrôlant les réponses nerveuses sympathiques. Il intègre ces informations pour produire une réponse hormonale coordonnée qui stimule la prochaine partie du circuit- l'hypophyse. À son tour, l'hypophyse relâche l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans le sang. L'ACTH stimule par la suite une partie de la glande surrénale pour sécréter le cortisol.

Le cortisol est une hormone stéroïdienne clef dans la compréhension de la prochaine étape de la réponse au stress. Il augmente le niveau de sucre sanguin et autres combustibles métaboliques tels les acides gras. Ceci survient souvent aux dépens des protéines qui sont décomposées en combustibles à usage immédiat - en d'autres termes, des 'tablettes de chocolat' instantanées pour les muscles et le cerveau. Le cortisol aide aussi l'adrénaline à augmenter la pression sanguine et, à court terme, nous fait nous sentir bien. Face au défi de chanter un solo au concert de l'école, la dernière chose que vous voulez faire est de penser à vos problèmes. Vous voulez tout simplement bien interpréter votre chanson avec le moins de gêne possible. De plus, le cortisol interrompt la croissance, la digestion, l'inflammation et même la cicatrisation-clairement des processus qui peuvent être effectués plus tard. Il inhibe également la libido. La dernière étape du circuit est la **rétroaction du cortisol au cerveau**. La plus grande densité de récepteur au cortisol est dans l'hippocampe, une structure clé pour l'apprentissage et la mémoire, mais le cortisol agit aussi sur l'amygdale, qui traite la peur et l'anxiété. L'effet net est d'activer l'amygdale - pour permettre l'apprentissage d'informations reliées à la peur; et de désactiver l'hippocampe - pour assurer que les ressources ne soient pas gaspillées sur des aspects de l'apprentissage plus complexes mais non nécessaires. Le cortisol est le jus de la concentration.

Le stress est inévitable, quelque chose dont nous faisons tous l'expérience. Il peut être psychologique, physique ou (habituellement) les deux.

L'histoire de deux récepteurs au cortisol et de l'hippocampe s'atrophiant

L'hippocampe contient de hauts niveaux de deux récepteurs au cortisol- appelons les récepteurs **MR bas** et récepteurs **GR élevés**. Le récepteur MR bas est activé par les niveaux normaux de cortisol circulant dans le réseau de vaisseaux sanguins de l'axe HPA. Ceci permet à notre métabolisme général et nos processus mentaux de bien fonctionner. Toutefois, pendant que les niveaux de cortisol commencent à augmenter, surtout le matin, les récepteurs GR élevés deviennent progressivement plus occupés. Lorsque nous devenons stressés, les niveaux de cortisol deviennent en fait très élevés, l'activation de ces récepteurs est maintenue et l'hippocampe est ensuite désactivé par un programme contrôlé génétiquement. Tout ça mis ensemble résulte en ce qui est appelé une **courbe en forme de cloche**. C'est la courbe classique reliant le stress au fonctionnement du cerveau - un petit peu de stress est bon; un peu plus est mieux; mais trop est mauvais.



La courbe en forme de cloche du stress. Un peu de stress peut rendre les choses meilleures, mais trop de stress les rend pires.

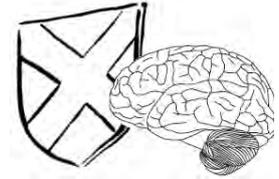
Dépression et stress sur l'activité

Un excès de cortisol dans la circulation sanguine est observé dans certaines maladies chroniques du cerveau. En particulier dans les cas sévères de dépression, la production de cortisol est trop importante et de récents travaux suggèrent aussi un rétrécissement de l'hippocampe dans ces conditions. Ces découvertes ont mené les psychiatres à penser à la **dépression sévère** en termes de stress sévère à long terme. Il n'est pas du tout certain que l'augmentation de cortisol est la cause première de cette maladie plutôt que la simple conséquence de sévères perturbations psychologiques et du stress qui en découle. Cependant, les patients peuvent être aidés de manière importante en bloquant la production ou l'action du cortisol, en particulier ceux chez qui les traitements par antidépresseurs classiques ne fonctionnent pas. Les antidépresseurs aident souvent à normaliser un axe HPA hyperactif. Une hypothèse est que ces médicaments agiraient, en partie, en ajustant la densité de récepteurs MR et GR dans le cerveau, particulièrement dans l'hippocampe. Les neuroscientifiques travaillant sur ce sujet ont bon espoir de développer des traitements plus efficaces pour les troubles causés par le stress, en ajustant le système de contrôle rétroactif et en diminuant la réponse hormonale excessive au stress.

Stress et vieillissement

Le vieillissement du cerveau est accompagné par un déclin fonctionnel général, mais ce déclin varie grandement d'un individu à l'autre. Certains individus maintiennent de bonnes habiletés cognitives avec l'âge (vieillesse réussie), alors que d'autres ne réussissent pas aussi bien (vieillesse non réussie). Comment ceci se traduit-il au niveau moléculaire? Les niveaux de cortisol sont plus élevés lors du vieillissement non réussi que lors du vieillissement réussi. Cette augmentation précède la diminution des capacités mentales ainsi que la réduction de la taille de l'hippocampe qui y est associée et qui est observée dans les images (scans) de cerveau. Les expériences chez les rats et les souris ont montré que maintenir un bas niveau d'hormone de stress depuis la naissance, ou même à partir de l'âge mûr, prévenait l'émergence de troubles de mémoire observés dans les populations non-traitées. Il apparaît donc que les individus ayant des réponses hormonales excessives au stress - pas nécessairement ceux qui ont eu le plus de stress, mais ceux qui réagissent le plus aux facteurs de stress- sont ceux qui souffrent de perte de mémoire et autres troubles cognitifs avec l'âge. Si cela s'avère être vrai aussi chez l'humain, nous pourrions être en mesure de réduire le fardeau de ces effets, peut-être en utilisant des antidépresseurs, qui garderaient l'axe de stress HPA sous contrôle. Le stress est un élément important dans la vie moderne- et il y a plus à dire sur le sujet. Mais pour pouvoir le décrire, nous devons discuter du système immunitaire.

Le Système Immunitaire



Jusqu'à tout récemment, on pensait que le cerveau était un organe ayant une immunité privilégiée, car il n'était pas affecté par les réponses immunitaires ou par l'inflammation. Il est certainement protégé des événements extérieurs jusqu'à un certain point, par la barrière hémato-encéphalique. Cette dernière n'est pas réellement une barrière, mais elle consiste plutôt en des cellules endothéliales spécialisées dans les vaisseaux sanguins du cerveau, qui sont relativement résistantes au passage de larges molécules ou de cellules immunitaires du sang vers le cerveau. Cependant, cette vue du cerveau comme étant privilégié a changé drastiquement dans la dernière décennie suite aux recherches sur les interactions entre le système immunitaire et le cerveau. La neuroimmunologie est ainsi devenue une discipline active de recherche.

Défenses du corps

Le système immunitaire est notre première ligne de défense contre des envahisseurs malicieux. Ces envahisseurs, virus, bactéries et levures, varient d'un niveau commun et bénin, comme le rhume - si familier, à un niveau sévère, pouvant mettre la vie en danger, e.g. VIH, méningite ou tuberculose.

Notre défense fonctionne de plusieurs manières. La première est une défense locale dans le tissu qui est infecté, blessé ou enflammé, causant œdème, douleur,

changement dans le débit sanguin et libération de molécules inflammatoires locales. Plus généralement, l'activation du système immunitaire active des cellules appelées leucocytes et macrophages, ainsi que d'autres protéines de phase aiguë qui voyagent vers le site attaqué, pour identifier, détruire et enlever les pathogènes envahisseurs. De plus, la réponse de phase aiguë génère des symptômes que nous avons tous déjà ressentis (fièvre, maux et douleurs, somnolence, perte d'appétit et désintérêt). Chacune de ces réponses aide à combattre l'infection, conserver l'énergie et aider la réparation. Mais lorsque activées trop souvent ou trop longtemps, elles peuvent être très dommageables. Elles doivent donc être contrôlées attentivement.

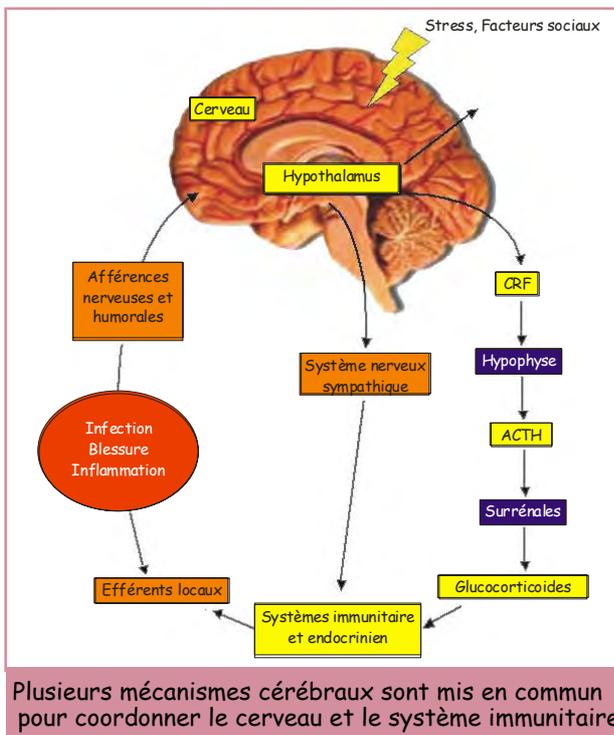
Le cerveau et les réponses de défense

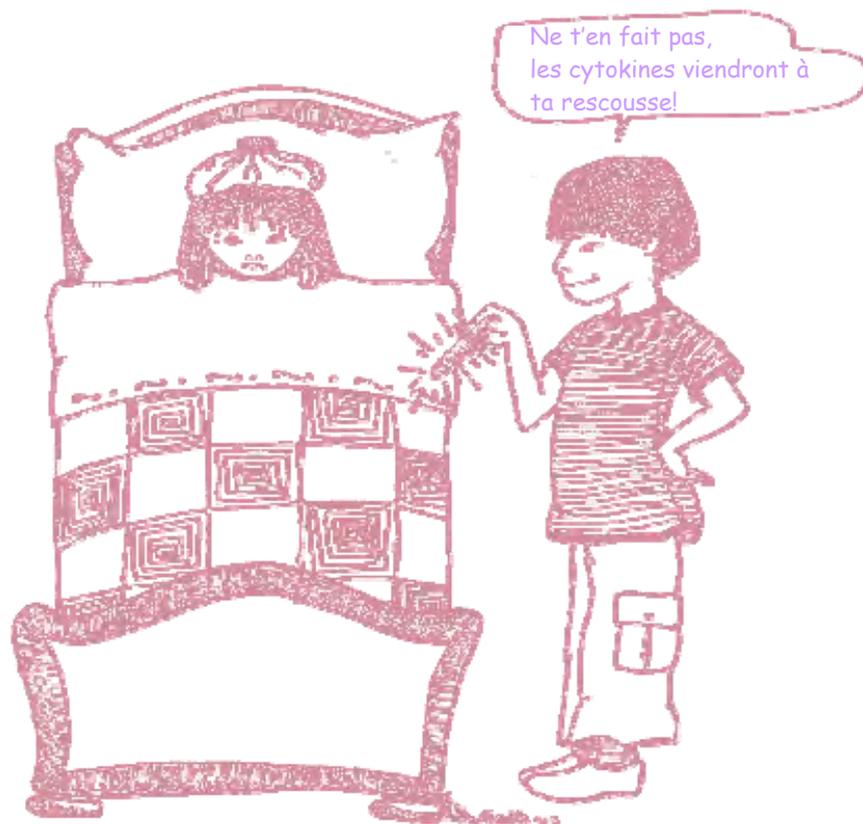
La vision du cerveau comme un organe immunologiquement privilégié a maintenant laissé sa place à une conception bien différente de sa relation avec le système immunitaire. Ce changement s'est opéré car il est maintenant connu que le cerveau répond aux signaux du système immunitaire et des tissus endommagés. Ainsi, ce vieux précepte a été discrédité. Les expériences ont révélé que le cerveau démontre une panoplie de réponses locales immunitaires et inflammatoires, et est un contrôleur important du système immunitaire et de la réponse dans la phase aiguë. Plusieurs réponses à la maladie, comme la fièvre (température corporelle), le sommeil et l'appétit sont régulés principalement par l'hypothalamus.

Le cerveau reçoit les signaux des tissus infectés ou blessés qui peuvent être soit d'origine nerveuse (via les nerfs sensoriels), soit humoral (via les molécules circulatoires). Les signaux neuronaux semblent se propager via les fibres C (qui transmettent aussi la douleur - voir Chapitre 5) et via le nerf vague venant du foie - un site clé pour la production des protéines de phase aiguë. La nature des principaux signaux circulant vers le cerveau n'est pas totalement comprise, mais semble inclure les prostaglandines (qui sont inhibées par l'aspirine), et des protéines complémentaires (une cascade de protéines importantes pour détruire les envahisseurs). Mais peut-être que les plus importants signaux proviennent d'un groupe de protéines qui a été mis en évidence au cours des 20 dernières années et qui est connu sous le nom de cytokines.

Cytokines comme molécules de défense

Les cytokines sont les molécules de représailles du corps. Plus de 100 d'entre elles sont maintenant connues et de nouvelles sont constamment identifiées. Ces protéines sont normalement produites dans le corps à de très bas niveaux, mais sont activées rapidement en réponse à une maladie ou une blessure. Elles incluent les interférons, les interleukines, les facteurs nécrosant des tumeurs et les chimiokines. Plusieurs sont produites localement dans le tissu endommagé et agissent sur les cellules avoisinantes, mais certaines passent dans la circulation sanguine où elles envoient des signaux à des organes distants, incluant le cerveau. Ce sont les cytokines qui produisent la majeure partie des réponses à la maladie et à l'infection.





Les déclencheurs de la production de cytokine incluent les molécules d'origine bactérienne et virale, les dommages aux cellules ou les menaces à la survie des cellules, comme des toxines ou de bas niveaux d'oxygène. Un autre important régulateur de la production de cytokine est le cerveau qui, à travers les signaux nerveux vers les tissus (principalement via le système nerveux sympathique) ou avec les hormones (comme le cortisol provenant des glandes surrénales) peut activer ou désactiver les cytokines.

Les cytokines sont des molécules protéiniques ayant plusieurs actions, particulièrement sur le système immunitaire. La majorité d'entre elles stimulent le système immunitaire ainsi que les composants-clés de l'inflammation comme l'œdème, les changements locaux du débit sanguin et la libération d'une seconde vague de molécules inflammatoires. Elles agissent sur presque tous les systèmes physiologiques, incluant le foie où elles stimulent les protéines de la phase aiguë. Cependant, bien que les cytokines partagent plusieurs actions, elles sont très différentes. Certaines sont anti-inflammatoires et inhibent les processus pro-inflammatoires; la plupart agissent localement sur les cellules avoisinantes, alors que d'autres sont relâchées dans la circulation, comme des hormones.

Stress et système immunitaire

Nous avons tous entendu que le stress et les soucis peuvent diminuer nos défenses et nous rendre malade. Nous commençons maintenant à comprendre non seulement comment le stress peut affecter le cerveau directement en activant l'axe HPA (décrit dans le chapitre précédent), mais aussi comment il peut influencer le système immunitaire sans grande surprise par une route indirecte qui passe aussi par le cerveau. Le stress peut influencer le système immunitaire et sa susceptibilité à la maladie, mais cela dépend du type de stress et comment nous y répondons - certaines personnes profitent du stress et l'utilise pour mieux performer.

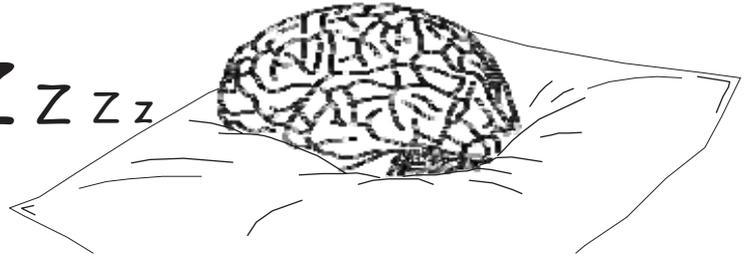
Mais, c'est le type de stress que nous ne pouvons pas gérer qui peut inhiber nos réponses de défense, comme le travail excessif ou des tragédies majeures. Les mécanismes précis liant le stress et le système immunitaire ne sont pas encore bien compris, mais nous savons qu'une caractéristique importante est l'activation de l'**axe hypothalamique-hypophysaire-surrénale** (axe HPA). Une des principales réponses au stress dans le cerveau est l'augmentation de production d'une protéine dans l'hypothalamus appelée **facteur de libération de la corticotropine** ou corticolibérine (en anglais corticotropin-releasing factor; **CRF**). Le CRF parcourt une courte distance de l'hypothalamus à l'hypophyse pour libérer une autre hormone : l'**hormone adrénocorticotrope** (en anglais adrenocorticotrophic hormone; **ACTH**). Cette hormone voyage via la circulation vers les glandes surrénales et stimule la libération des hormones stéroïdiennes (cortisol chez l'humain), qui constituent de puissants suppresseurs de la fonction immunitaire et de l'inflammation. Mais l'histoire semble être plus complexe car il y a d'autres hormones et d'autres éléments nerveux, et nous savons aussi que certaines formes de stress légers peuvent activement améliorer notre fonction immunitaire.

Réponses inflammatoires et immunitaires dans le cerveau

De récentes recherches ont démontré que plusieurs des molécules de défense comme les cytokines contribuent activement à des maladies du cerveau, par exemple la sclérose en plaque, les accidents cérébraux vasculaires et la maladie d'Alzheimer. Il semble que la surproduction de telles molécules dans le cerveau, particulièrement certaines cytokines, puisse endommager les neurones. De nouvelles stratégies de traitement pour les maladies du cerveau sont en court développement et visent à inhiber les molécules immunitaires et inflammatoires. En somme, la neuroimmunologie - un nouveau venu dans le champ des neurosciences, pourrait fournir certains indices de même que des traitements possibles pour des maladies majeures du cerveau.

Le sommeil

Z z z z



Chaque soir nous nous retirons dans notre chambre, montons dans notre lit et nous dérivons dans l'état inconscient du sommeil. En général, nous dormons environ 8 heures, ce qui signifie que nous passons près d'un tiers de notre vie inconscient- et en partie rêvant. Si vous essayez d'éviter de dormir et d'utiliser ce temps précieux pour d'autres activités, comme faire la fête tard le soir ou rester éveillé pour étudier la veille d'un examen, votre corps et cerveau vous feront savoir assez rapidement que vous ne devriez pas le faire. Nous pouvons repousser le sommeil pour un certain temps mais pas pour longtemps. Le cycle sommeil/éveil constitue l'une des nombreuses activités rythmiques de notre corps et cerveau. Pourquoi existe-t-il? Quelles parties du cerveau sont impliquées et comment fonctionnent-elles?

Un rythme à la vie

Le cycle **sommeil/éveil** est un rythme endogène qui devient graduellement synchronisé au cycle jour-nuit dans les premières années de vie. C'est ce qu'on appelle le **rythme circadien** - provenant du latin 'circa' pour autour et 'dies' pour jour. Il est important durant toute la vie : les bébés dorment pendant de courtes périodes durant la journée et la nuit, les jeunes enfants prennent souvent des siestes après le lunch, alors que les adultes en général ne dorment que pendant la nuit. Le sommeil est bon pour vous - On disait que Winston Churchill, le Premier ministre britannique durant la 2^e guerre mondiale, prenait de courtes siestes d'environ 5 minutes - parfois même pendant les réunions de son cabinet!

Le patron normal synchronisant l'éveil et le sommeil au cycle jour-nuit est partiellement contrôlé par un petit groupe de cellules dans l'hypothalamus juste au-dessus du chiasme optique. Ces cellules forment le **noyau suprachiasmatique**. Ces neurones, qui ont un nombre anormalement élevé de synapses entre leurs dendrites pour se synchroniser et décharger simultanément, font partie de l'horloge biologique du cerveau. Chez l'humain, cette horloge oscille à une fréquence à peine plus lente qu'une journée, mais est normalement ajustée par les inputs provenant des yeux qui l'informent à quel moment est la journée ou la nuit. Nous savons cela car des gens qui ont participé à des expériences sur le sommeil en vivant dans des caves profondes durant de longues périodes, isolés de quelconque indice quant au temps réel de la journée, adoptaient des patrons d'activité qui oscillait **librement** à un cycle sommeil-éveil d'environ 25 heures.



NSC actif la journée

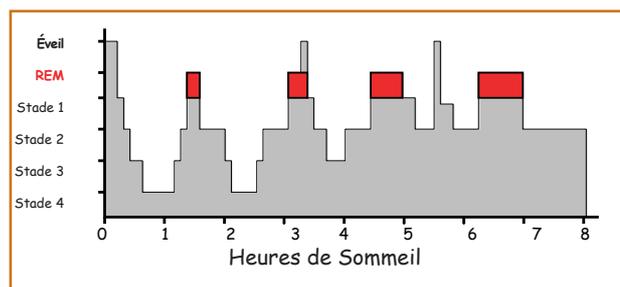
NSC silencieux la nuit

Le noyau suprachiasmatique est l'horloge personnelle du cerveau.

Les stades du sommeil

Contrairement à ce qu'on pense, dormir n'est pas vraiment un processus passif. Si nous appliquons des électrodes sur la tête de personnes dans un laboratoire de sommeil (où sont disposés des lits et non des tables d'expériences), l'activité électroencéphalographique (EEG) du cerveau passe par plusieurs stades distincts. Lorsque nous sommes éveillés, notre cerveau démontre une activité électrique de basse amplitude. Lorsque nous tombons endormis, l'activité EEG devient plate au début mais par la suite, graduellement, elle montre des augmentations dans l'amplitude et des diminutions dans la fréquence au fur et à mesure que nous passons à travers une série de stades distincts du sommeil. Ces phases font partie du **sommeil à onde lente**. Les raisons de ces changements dans l'activité électrique ne sont pas encore entièrement comprises. Cependant, il semblerait que lorsque les neurones dans le cerveau répondent de moins en moins à leur input habituel, ils deviennent graduellement synchronisés entre eux. Vous perdez du tonus musculaire car les neurones contrôlant les mouvements des muscles squelettiques sont activement inhibés mais, heureusement, les neurones contrôlant la respiration et la fréquence cardiaque continuent à fonctionner normalement!

Throughout the night, we cycle back and forth between these different stages of sleep. In one of them, the EEG becomes like the waking state again and our eyes jerk back and forth beneath our closed eyelids. This is the so-called **rapid eye movement (REM)** stage of sleep when we are more likely to dream. If people are woken during REM sleep, they almost invariably report dreaming - even those who habitually claim that they never dream (try it as an experiment on a member of your family!). In fact, most of us will have about 4 to 6 short episodes of REM sleep each night. Babies have a bit more REM sleep and even animals show REM sleep.



Une nuit normale de sommeil de 8 heures consiste en un patron de différents stades de sommeil, avec de courtes bouffées de sommeil REM (aires rouges) survenant environ 4 fois par nuit.

Privation de sommeil

Il y a quelques années, un adolescent américain nommé Randy Gardner a tenté d'obtenir une place dans le livre des records Guinness en se privant de sommeil pour la plus longue période jamais enregistrée. Son ambition était de demeurer éveillé 264 heures- et il l'a fait. C'était une expérience contrôlée soigneusement

et supervisée par des médecins de la marine américaine- mais ce n'est pas une expérience que nous recommandons de répéter. Étonnamment, il a très bien survécu à cette expérience. Les principales difficultés qu'il avait (mis à part d'être très somnolent) consistaient en une difficulté à parler, une incapacité à se concentrer, des pertes de mémoire et des rêveries hallucinatoires. Mais son corps est demeuré dans une condition physique excellente et il n'est jamais devenu psychotique ou n'a jamais perdu contact avec la réalité. Après que l'expérience soit terminée, il a démontré un petit effet rebond, dormant pour presque 15 heures la première nuit et dormant de courtes périodes supplémentaires les nuits successives. Cette expérience, ainsi que plusieurs autres similaires ont convaincu les chercheurs que c'est principalement le cerveau et non le corps qui retire des avantages du sommeil. Des conclusions similaires sont venues d'autres études, incluant certaines expériences soigneusement effectuées sur les animaux.



Pourquoi dormons-nous?

Plusieurs observations en neuroscience demeurent une énigme et le sommeil en est une. Certaines personnes ont soutenu que le sommeil serait seulement un moyen pratique pour les animaux de rester immobile et hors de danger. Mais il doit y avoir d'autres raisons que celle-là. Les expériences sur la privation de sommeil suggèrent que le sommeil REM et certaines phases du sommeil à ondes lentes permettent au cerveau de récupérer. Nous avons ce type de sommeil pendant les premières 4 heures de la nuit. Peut-être ceci permet-il d'ajuster les processus dans le cerveau et que le moment propice pour faire cette tâche indispensable est, par analogie avec un bateau en cale sèche, quand le cerveau n'analyse pas d'informations sensorielles ou n'est pas vigilant et attentif, ou n'a pas besoin de contrôler nos actions. Les recherches suggèrent aussi que le sommeil est le moment au cours duquel nous consolidons ce que nous avons appris la journée d'avant- un processus essentiel dans la mémoire.

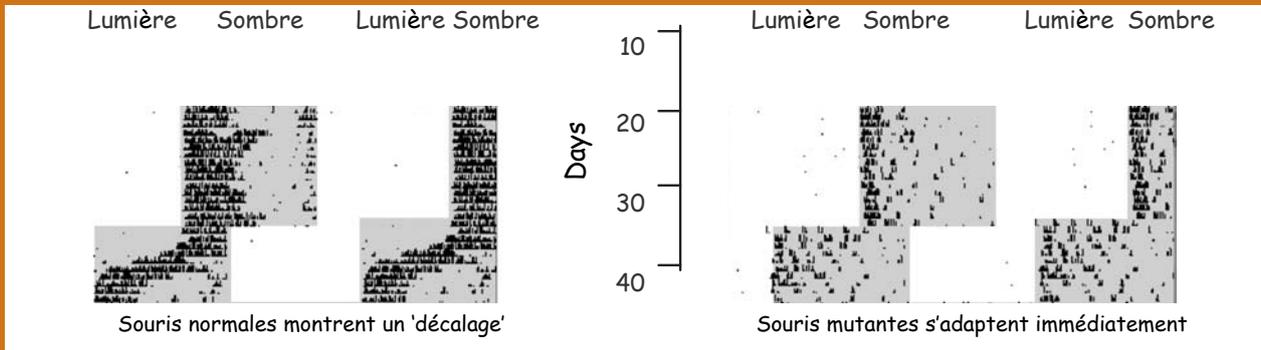
et impliquant divers neuromodulateurs, notamment l'adénosine, dans une sorte de **réaction en chaîne moléculaire** qui nous amène à travers les divers stades du sommeil. Les mécanismes de synchronisation permettent aux réseaux de passer d'un état de sommeil à un autre.

Un grand pas en avant a été possible par la neurogénétique. Plusieurs gènes ont été identifiés qui, tout comme les rouages d'une horloge, sont les composantes moléculaires du stimulateur rythmique (« pacemaker »). La majorité de ces travaux ont été effectués chez la **Drosophile** (mouche du vinaigre) où il a été trouvé que 2 gènes - **per** et **tim** - produisent des protéines qui interagissent entre elles pour réguler leur propre synthèse. La synthèse des ARNm et des protéines commence très tôt dans la journée, les protéines s'accumulent et se lient entre-elles. Ces liaisons arrêtent par la suite leur propre synthèse. La lumière du jour aide à dégrader les protéines dont les niveaux descendent éventuellement au point où les gènes qui codent pour les protéines PER et TIM se remettent en marche. Ce cycle continue encore et encore et se poursuit même si les neurones sont gardés en vie dans une boîte de Pétri. L'horloge interne (pacemaker) chez les mammifères comme nous fonctionne d'une manière remarquablement similaire à celui de la mouche. Comme les rythmes circadiens sont très anciens en termes d'évolution, c'est peut-être sans grande surprise que les mêmes types de molécules entraînent l'horloge dans différents organismes.

Comment les rythmes fonctionnent-ils?

Une bonne partie de nos connaissances sur les mécanismes nerveux des activités rythmiques, comme le sommeil, nous vient d'enregistrements d'activité des neurones dans diverses aires du cerveau pendant les transitions entre les différents stades de sommeil. Ceux-ci ont révélé un système activé par le tronc cérébral

Aux frontières de la recherche



Des souris qui ne montrent pas de décalage

Pour essayer de mieux comprendre les mécanismes moléculaires des rythmes circadiens, les neuroscientifiques ont génétiquement modifié des souris dans lesquelles les gènes exprimés dans le noyau suprachiasmatique sont enlevés (knock-out). Ces souris VIPR2 vivent normalement et changent leur patron d'activité entre la nuit et le jour tout comme le font les souris normales. Les points noirs dans le patron ci-dessus montrent quand les souris sont actives- un rythme quotidien avec de l'activité la nuit (aires grises). Cependant, quand le temps (time) auquel les lumières sont éteintes est soudainement avancé de 8 heures (autour du jour 25), les souris normales démontrent un 'délai' en prenant quelques jours pour changer leur patron d'activité. Les souris knock-out changent immédiatement. Ce type d'études devrait nous permettre d'en apprendre plus sur les mécanismes moléculaires par lesquels la lumière entraîne les gènes pacemaker circadien.

Imagerie cérébrale

Les phrénologues pensaient qu'ils pouvaient comprendre le cerveau en examinant les bosses sur la surface du crâne. Si aujourd'hui cela paraît insensé, leur ambition de comprendre le cerveau en le regardant de l'extérieur du crâne en a fasciné plus d'un à travers les âges. Maintenant nous pouvons réellement le faire - grâce à l'avancement des techniques modernes d'imagerie cérébrale. Les appareils d'imagerie cérébrale (auss appelé scanners) utilisent une variété de moyens pour nous donner de superbes images des structures et des faisceaux de fibres nerveuses, du flux sanguin et du métabolisme énergétique dans le cerveau, ainsi que des changements dans l'activité neurale qui surviennent quand nous faisons différentes tâches.

La passerelle vers les techniques modernes

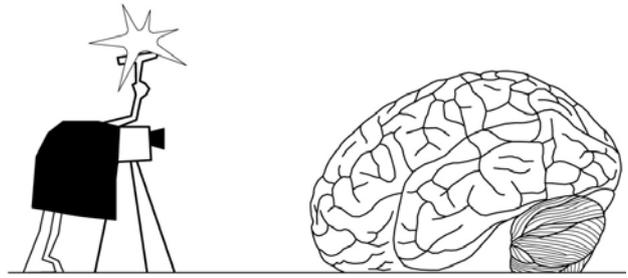
Pour essayer de relier les structures à la fonction, les neurologues et les neuropsychologues ont tenté d'établir des corrélations entre les singularités observées dans le cerveau ou dans le comportement et les mesures des structures du cerveau prises en post-mortem. Beaucoup de choses ont été apprises par cette technique et c'est ainsi, notamment, que les aires du langage du cerveau ont été identifiées par Broca. Cette approche a eu plusieurs succès, mais elle a aussi des limites. On ne peut pas simplement supposer que la perte de fonction causée par la lésion d'une région du cerveau représente la fonction normale de cette région. Par exemple, un déficit peut survenir car cette région a été isolée ou déconnectée d'autres régions avec lesquelles elle communique normalement. Il est aussi possible que des aires non-endommagées du cerveau puissent prendre la relève de certaines fonctions qui sont en temps normal effectuées par les aires endommagées; c'est ce qu'on appelle la plasticité. Finalement, très peu de lésions pathologiques demeurent confinées à une aire fonctionnelle précise. Et il peut y avoir un grand délai entre l'étude d'un patient lorsqu'il est encore en vie et l'analyse ultérieure de son cerveau.

Les techniques d'imagerie cérébrale structurelle ont commencé à être développées il y a environ 30 ans. Le développement récent des méthodes d'imagerie fonctionnelle par des médecins médicaux a attiré une attention particulière. Ces méthodes nous permettent - littéralement - de voir à l'intérieur du crâne et d'examiner le cerveau humain pendant qu'il pense, apprend et rêve.



Gauche : Les profits de E.M.I. engendrés par la vente des disques du groupe 'The Beatles' ont contribué au développement du premier appareil d'imagerie cérébral. Ce dernier ainsi que les appareils subséquents ont permis aux neuroscientifiques de regarder à l'intérieur du cerveau avec de nouveaux moyens.

Droite : Un appareil à résonance magnétique moderne. Le sujet est couché sur une table qui est avancée à l'intérieur de l'anneau d'aimants pour faire l'examen par IRM. Cet examen peut prendre de 30 minutes à 1 heure.



Comment cela fonctionne

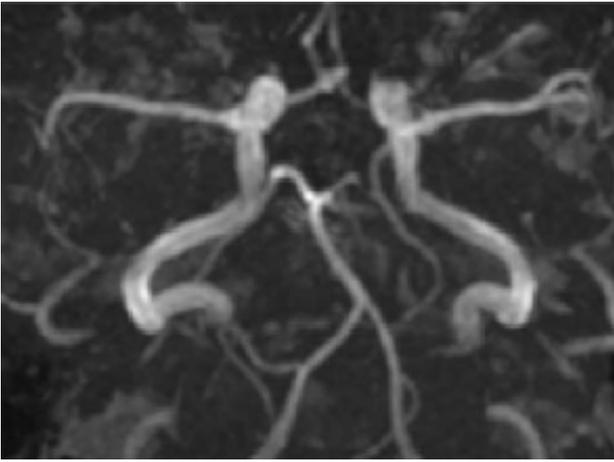
Les techniques électrophysiologiques permettant l'analyse de l'activité neuronale sont basées sur les changements de potentiels de membrane des neurones activés. Les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnent en repérant les changements dans le métabolisme énergétique requis pour activer les neurones.

Les gradients électrochimiques qui déplacent les ions chargés à l'intérieur et à l'extérieur des neurones (et qui sous-tendent les potentiels synaptiques et les potentiels d'action) requièrent de l'énergie pour leur opération. La source de cette énergie est l'oxydation du glucose. Le glucose et l'oxygène sont livrés au cerveau par la circulation cérébrale. Grâce au **lien neurovasculaire**, il y a une augmentation locale du flux sanguin cérébral dans les aires actives. Ceci survient très rapidement. Les appareils de neuroimagerie moderne mesurent ces changements dans le flux sanguin cérébral local et les utilisent comme un index de l'activité neurale.

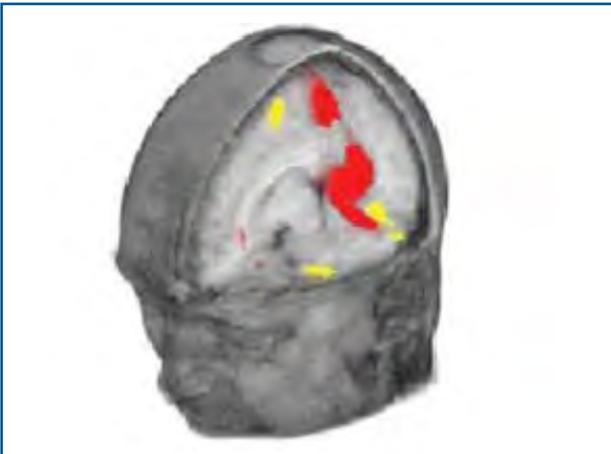
La première technique fonctionnelle développée est la **tomographie par émission de positrons (TEP)**. Cette procédure implique l'injection, dans le sujet humain, de traceurs radioactifs qui sont attachés aux composantes d'intérêt biologique (comme des drogues qui se lient aux récepteurs des neurotransmetteurs). Des anneaux de détecteurs autour de la tête du sujet enregistrent le décours temporel et la position des particules gamma émises par les isotopes nucléaires pendant qu'ils traversent le cerveau et jusqu'à ce qu'ils s'atténuent. La TEP peut être utilisée pour produire des cartes de changement dans le flux sanguin cérébral local. De telles mesures ont mené à la localisation dans le cerveau humain des fonctions sensorielles, motrices et cognitives. Il y a plusieurs désavantages au TEP, le principal étant qu'il requière une injection de traceurs radioactifs. Ce qui signifie que plusieurs personnes ne peuvent passer un examen par TEP, comme les enfants et les femmes en âge de porter des enfants. De même, le nombre de mesures prises pendant le scan est limité.

Par la suite, une technique différente, appelée **imagerie par résonance magnétique (IRM)**, a été développée.





Images des vaisseaux sanguins dans le cerveau. Les changements dans le flux sanguin peuvent être détectés et servir d'index de l'activité neurale.



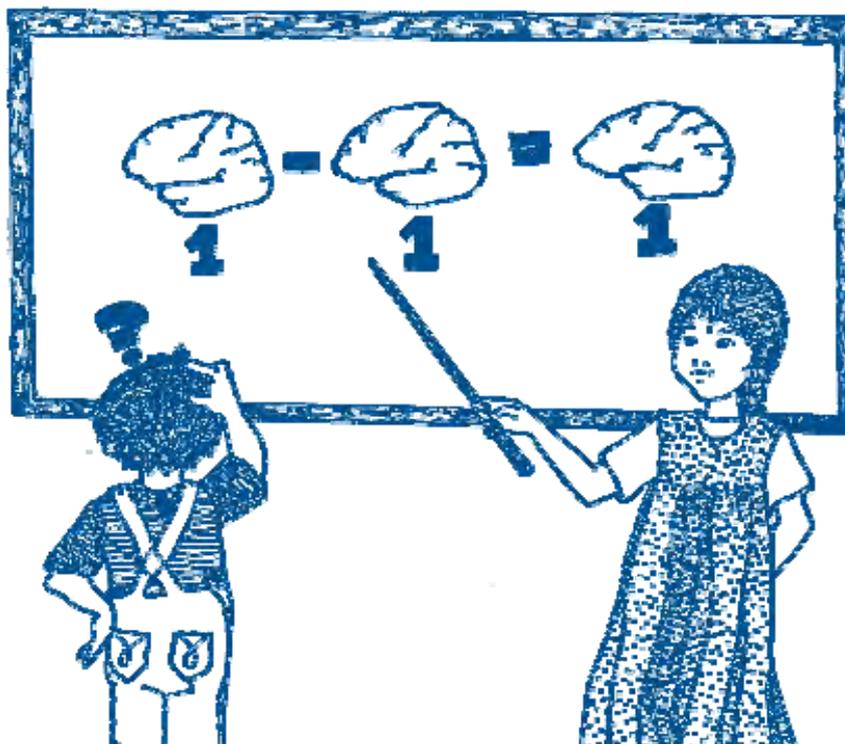
Avec la technologie informatique, les images obtenues par les techniques de TEP et d'IRM montrent exactement où les changements du flux sanguin ont lieu dans le cerveau.

Cette dernière est non-invasive et ne requiert pas l'injection de substances radioactives, ce qui lui permet d'être utilisée avec des personnes de tout âge. L'IRM peut être utilisée pour fournir des images à haute résolution des structures du cerveau, et un récent développement appelé **imagerie des tenseurs de diffusion** permet des images détaillées des faisceaux de fibres de la matière blanche qui connectent les différentes régions du cerveau.

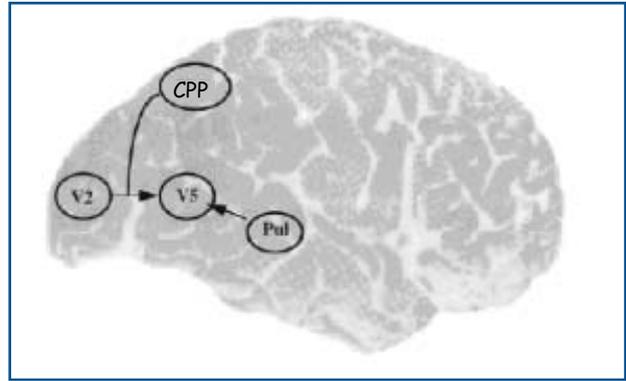
Une des applications les plus excitantes de la technologie IRM est de fournir des images des fonctions cérébrales, ce qui est appelé **imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)**. Cette technique est basée sur les différences entre les propriétés magnétiques de l'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine dans le sang (donc le signal de l'IRMf est appelé signal '**Sang-Oxygénation-Niveau-Dépendant**'; cependant les scientifiques utilisent communément le terme 'signal **BOLD**' venant de l'anglais Blood-Oxygenation-Level-Dependent). Lorsqu'une augmentation dans l'activité neurale mène au mouvement des ions et active les demandes énergétiques des pompes à ions, une augmentation dans le métabolisme énergétique et dans la consommation d'oxygène se produit. Ceci mène à une augmentation de l'hémoglobine désoxygénée et une diminution du signal magnétique. Mais l'augmentation de la consommation d'oxygène est suivie en quelques secondes par une augmentation du flux sanguin cérébral local. Cette augmentation du flux sanguin dépasse l'augmentation de la consommation d'oxygène; il y aura donc une augmentation relative dans l'oxyhémoglobine et dans la force du signal. Le mécanisme exact de l'augmentation du flux sanguin cérébral n'est toujours pas clair, mais il semble que la signalisation reliée au neurotransmetteur en serait responsable.

Faites-en usage

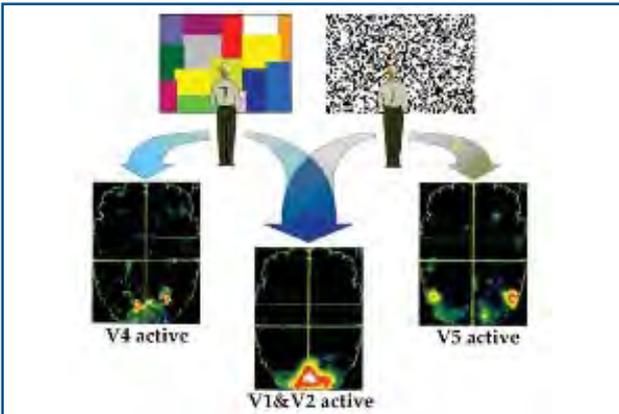
Vous êtes probablement très bon pour soustraire des nombres. Mais avez-vous déjà essayé de soustraire des cerveaux? Ce n'est pas étonnant que le garçon ait l'air confus (dessin). Soustraire des images de cerveau en 2 et en 3 dimensions se révèle être critique pour l'analyse de données. La majorité des études IRMf implique la mesure du signal BOLD lorsque les sujets effectuent des activités soigneusement contrôlées. Pendant l'IRM, le sujet est couché à l'intérieur de l'aimant, et ses réponses comportementales aux stimuli sont surveillées. Une grande variété de stimulation peut être présentée, soit visuels, projetés sur un écran pour que le sujet puisse voir, soit du domaine auditif à l'aide d'écouteurs. Il est aussi possible d'examiner des phénomènes cachés



comme percevoir, apprendre, se remémorer, penser ou planifier. Souvent deux tâches très similaires sont conçues, l'une d'entre elles devant être effectuée immédiatement après l'autre. L'idée est que la première tâche devrait impliquer le processus mental auquel l'expérimentateur est intéressé alors que l'autre ne devrait pas. La succession d'images obtenues du cerveau sont par la suite soustraites l'une de l'autre, pour obtenir une image pixellisée en 2D des changements dans l'activité qui sont spécifiquement associés à l'exécution des processus cérébraux évalués. Ces images sont compilées par ordinateur pour obtenir une soustraction effective de l'image en 3 dimensions (voir dessin page précédente). De plus, les récents développements permettent de mesurer les pensées ou les événements cérébraux même très brefs (d'une durée aussi courte que 1 ou 2 secondes). Cette technique est connue sous le nom de 'IRMf reliée à l'événement'. Des méthodes sophistiquées d'analyse de données sont utilisées pour tester si les changements du signal pendant la performance de la tâche sont statistiquement significatifs.



Activation de l'aire V5 reflète la perception du mouvement. L'input à cette aire provient de l'aire V2 du cortex et du pulvinar (Pul) qui se situe plus profondément dans le cerveau. Le cortex pariétal postérieur (CPP) contrôle le débit d'information. Les analyses de connectivité effective permettent de déterminer leur contribution relative.



Au cours de l'examen par IRM, une variété d'images visuelles peut être présentée à un sujet. Toutes ces images 'allumeraient' les aires primaires du cortex visuel, V1 et V2. L'utilisation de techniques astucieuses de soustraction a révélé que l'analyse des couleurs (gauche) se fait dans l'aire V4, alors que l'analyse du mouvement (de points bougeant aléatoirement sur l'écran - droite) active V5.

Une procédure analytique largement utilisée et qui a permis d'uniformiser l'analyse des images est appelée cartographie paramétrique statistique (CPS). Les cartes CPS ont souvent des couleurs, allant d'un jaune ardent pour les aires d'activité 'les plus chaudes' au bleu et au noir pour les aires les plus 'fraîches'.

Les scientifiques en imagerie cérébrale parlent d'aires qui s'allument lorsque certaines fonctions sont exécutées. Si une personne regarde un patron de damier qui change constamment, une activation substantielle est observée dans l'aire du cortex visuel primaire. L'usage de patrons colorés et en mouvement de même que d'autres stimuli astucieusement conçus pour activer les différentes aires du système visuel nous a permis d'obtenir de nouvelles informations sur l'organisation du système visuel humain. Des études similaires ont été effectuées pour d'autres modalités sensorielles. Cette façon de penser en terme de localisation a aussi permis d'identifier les aires cérébrales impliquées dans des composantes distinctes de la lecture - comme lorsque nous transformons les mots visuels en un code phonologique, le groupement des phonèmes en des mots complets, le processus d'extraction de la signification d'un mot, et ainsi de suite. Les tâches d'apprentissage ont aussi été étudiées, incluant la dissociation entre les aires cérébrales impliquées dans l'anticipation et la perception de la douleur.

Cependant, au fur et à mesure que la recherche a progressé, plusieurs surprises sont survenues. Un des premiers exemples consiste en l'incapacité inattendue de voir le lobe

temporal médial s'allumer de manière régulière dans les tâches de mémoire à long terme. Cependant, de nouveaux paradigmes expérimentaux - certains incluant la réalité virtuelle - révèlent maintenant son activation dans le traitement de la mémoire, en conjonction avec d'autres aires comme le cortex préfrontal et precuneus. Couplée à de nouvelles découvertes en neuropsychologie et d'autres avancées en imagerie, cette diversité d'aires cérébrales impliquées a mené à une révision de notre compréhension des systèmes de mémoire du cerveau. De nouvelles techniques mathématiques - connues sous le nom de **connectivité effective** - sont aussi en développement pour comprendre comment l'activité neurale des différentes aires du cerveau interagissent et est corrélée pendant les tâches complexes. Cette mesure nous permet aussi d'apprécier comment les aires du cerveau fonctionnent en tant qu'équipe et pas seulement en tant que points chauds fonctionnels isolés. Finalement, l'objectif est que ces nouvelles techniques, à l'aide d'aimants ayant une force de champs plus grande et fournissant des images encore plus précises, nous en disent davantage sur la dynamique des réseaux de neurones se parlant entre eux, dans le contrôle continu de la perception, de la pensée et de l'action.

Aux limites de la recherche



Nikos Logothetis est un jeune chercheur apportant une contribution majeure à la compréhension de la relation entre l'activité des neurones dans le cerveau et le signal vu dans les expériences d'imagerie cérébrale.

De récentes expériences dans lesquelles les enregistrements électriques sont combinés à l'IRMf ont montré une corrélation plus grande entre l'activité synaptique et le signal BOLD qu'avec la décharge des potentiels d'action. Le signal BOLD est donc un index plus significatif des processus synaptiques à l'intérieur d'une région du cerveau que la production de potentiels d'action. Ceci a des implications importantes pour l'interprétation du signal BOLD en termes de localisation de fonctions.

Réseaux Neuronaux & Intelligence Artificielle



Le vrai cerveau a une consistance spongieuse. Les neurones, vaisseaux sanguins et ventricules remplis de fluide qui le composent sont faits de membranes lipidiques, de protéines et de beaucoup d'eau. Vous pouvez enfoncer votre doigt dans le cerveau, couper des tranches de cerveau avec un microtome, insérer des électrodes dans ses neurones et regarder le sang circuler à travers ses vaisseaux sanguins. L'étude du cerveau semble fermement ancrée dans l'étude de la biologie et de la médecine. Cependant, il existe une autre façon de voir le cerveau qui a attiré l'attention des mathématiciens, physiciens, ingénieurs et scientifiques en recherche computationnelle. Ils étudient le cerveau en écrivant des équations, en faisant des modèles informatiques et même des dispositifs mécaniques qui miment les vrais neurones à l'intérieur de notre tête.

Les vrais cerveaux sont très flexibles. Ils peuvent lire une écriture qu'ils n'ont jamais vue avant et comprendre les paroles de complets étrangers. Ils peuvent aussi tolérer lorsque les choses vont mal. Ils fonctionnent relativement bien pour une durée de vie, même si des cellules meurent, et à un âge avancé, les cerveaux sont toujours capables d'apprendre de nouveaux tours. Les robots d'aujourd'hui sont très bons pour effectuer la panoplie restreinte de tâches pour lesquelles ils ont été conçus, comme construire une partie de voiture, mais sont moins tolérants quand les choses vont mal.

Tous les vrais cerveaux consistent en **réseaux neuronaux** hautement interconnectés. Leurs neurones nécessitent de l'énergie et les réseaux requièrent de l'espace. Notre cerveau contient approximativement 100 milliards de cellules nerveuses, 3,2 millions de kilomètres de câble, un million de milliards de connections, tout ceci empaqueté dans un volume de 1,5 litres, mais pesant seulement 1,5 Kg et consommant seulement 10 watts. Si nous essayons de construire un tel cerveau en utilisant des puces de silicium, il consommerait autour de 10 mégawatts, c'est-à-dire assez d'électricité pour alimenter toute une ville en énergie. De plus, la chaleur produite par un tel cerveau en silicium provoquerait sa fonte. Le défi est donc de découvrir comment les cerveaux fonctionnent si efficacement et économiquement puis d'utiliser des principes similaires pour construire des machines qui leur ressemblent.

Votre cerveau contient 100,000,000,000 de cellules et 3 200 000 km de câble, ayant 1 000 000 000 000 000 connections synaptiques, tout cela empaqueté dans 1,5 litres et pesant 1,5 Kg. Cependant il consomme seulement la même quantité d'énergie qu'une lampe veilleuse.



Construire des réseaux neuronaux en silicium

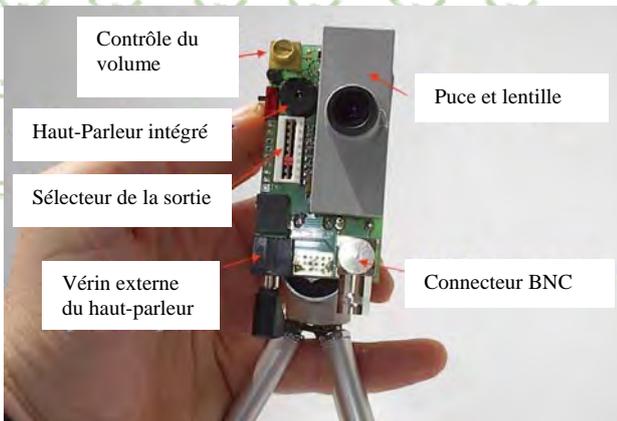
Le coût énergétique de la communication -d'un neurone à l'autre- a probablement été un facteur majeur dans l'évolution du cerveau. Environ 50-80% de la consommation totale d'énergie par le cerveau est utilisé pour la propagation des potentiels d'action le long des fibres nerveuses et dans la transmission synaptique. Le reste est utilisé dans la fabrication et l'entretien. Ceci est vrai pour le cerveau des abeilles comme pour le nôtre. Cependant comparé à la vitesse des ordinateurs numériques, la vitesse des impulsions nerveuses est vraiment lente- seulement quelques mètres par seconde. Dans un processeur en série comme un ordinateur numérique, ceci rendrait le traitement d'information impossible. En revanche, les cerveaux biologiques sont construits comme des réseaux fortement parallèles. La majorité des neurones font synapse directement avec plusieurs milliers d'autres. Pour ce faire, le cerveau exploite son volume tridimensionnel pour tout emballer - pliant les feuilles de cellules en replis et tissant les connections les unes très près des autres dans les faisceaux. Créer des connections entre un nombre même peu élevé de neurones de silicium est limité par la nature bidimensionnelle des puces et des planches de circuit électronique. Donc contrairement au cerveau, la communication directe entre les neurones de silicium est sévèrement limitée. Mais, en exploitant la très haute vitesse de l'électronique conventionnelle, les impulsions provenant de plusieurs neurones de silicium peuvent être 'multiplexées' - une méthode qui permet de transporter plusieurs messages différents le long d'un même câble. De cette manière, les ingénieurs du silicium peuvent commencer à imiter la connectivité des réseaux biologiques.

Pour diminuer l'énergie requise mais augmenter la vitesse, les ingénieurs inspirés par le système nerveux ont adopté la stratégie biologique d'utiliser un **codage analogique** plutôt qu'un **codage numérique**. Carver Mead, un des 'gourous' de Silicon Valley (la vallée de silicium) en Californie, a inventé la description 'ingénierie neuromorphique' pour décrire le transfert de la neurobiologie vers la technologie. Au lieu de faire des codes numériques avec des 0 et des 1, les circuits analogues codent l'information en changeant continuellement le voltage, comme font les neurones lorsqu'ils n'ont pas encore atteint le seuil pour évoquer un potentiel d'action (Chapitre 3). Les calculs peuvent ensuite être faits en moins d'étapes car la physique de base des appareils de silicium est utilisée. Les calculs analogiques offrent facilement les bases d'un calcul mathématique: addition, soustraction, exponentiel et intégration, toutes ces opérations sont compliquées dans les appareils numériques. Quand les neurones- qu'ils soient biologiques ou en silicium- analysent et prennent leur décision, ils transmettent des impulsions le long des axones pour communiquer leur réponse aux neurones cibles. Comme le codage en potentiel d'action est coûteux énergiquement, la quantité d'information représentée dans le patron des potentiels d'action est maximisée en réduisant ce qui est appelé la **redondance**. L'efficacité énergétique est aussi augmentée en activant le moins de neurones possible. Ceci est appelé **codage épars** et fournit un autre important principe de conception pour les ingénieurs construisant des réseaux neuronaux artificiels.

Une rétine en silicone

Une version artificielle simple d'un réseau biologique a été construite et consiste en une rétine en silicone qui capte la lumière et adapte sa décharge automatiquement aux changements des conditions globales de luminosité. Elle est connectée à 2 neurones de silicone qui, comme les vrais neurones dans le système visuel, doivent extraire de l'information sur des angles formés par des lignes et des limites de contraste dans l'image rétinienne.

Les neurones dans ce prototype sont appelés **neurones 'intégrant-et-déchargent'** et sont très utilisés par les ingénieurs neuromorphiques. Ils sont ainsi nommés car ils font la somme des signaux arrivant à leur synapse, d'après leur force en voltage (signaux pondérés). Puis, ils déchargent un potentiel d'action uniquement si le voltage atteint un certain seuil. Les neurones de silicone eux-mêmes sont construits avec des transistors, mais au lieu de les utiliser comme des interrupteurs conduisant le voltage à la saturation comme dans les systèmes numériques conventionnels, ces transistors sont activés à des voltages situés sous leur seuil de saturation. À ces intensités, ils agissent tout comme les membranes cellulaires de vrais neurones. Des transistors additionnels fournissent des conductances actives pour imiter les flux de courant voltage- et temps-dépendant des vrais canaux ioniques. Ce petit système visuel est un prototype pour des systèmes visuels artificiels plus élaborés qui sont présentement en cours de développement, mais malgré tout il illustre bien comment un signal brut du vrai monde peut être traité rapidement pour produire une réponse simple. Il fait ce pour quoi il a été conçu- donner l'orientation d'une ligne dans un lieu -et les neuroscientifiques utilisent déjà ce système visuel simple en silicone pour tester les équipements et entraîner les étudiants. Le plus important à propos des réseaux artificiels est qu'ils opèrent dans le vrai monde, en temps réel et utilisent très peu d'énergie.



Une lentille de caméra est située devant la rétine de silicone

Réseaux neuronaux artificiels

Les réseaux neuronaux artificiels (RNAs) sont souvent utilisés pour étudier l'apprentissage et la mémoire. Habituellement, ce sont des logiciels installés sur un ordinateur numérique conventionnel et ils consistent en un nombre d'unités simples de traitement qui sont fortement interconnectées dans un réseau.

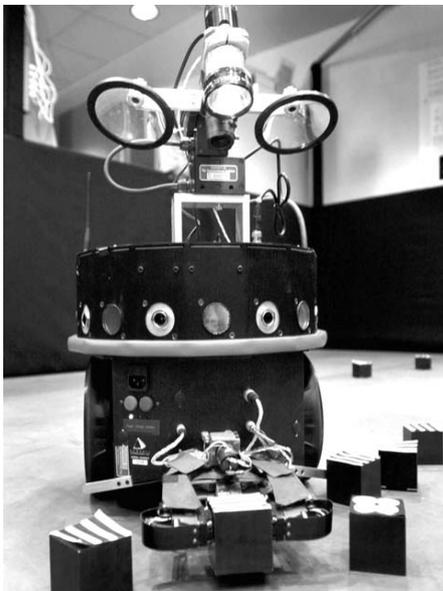
La forme la plus simple de RNA est un **associauteur proactif**, qui contient des couches d'unités de saisie de données (input) et d'unités de sortie (output) qui sont interconnectées. Une mémoire associative est encodée en modifiant la force des connections entre les couches. Ainsi, lorsqu'un patron de donnée est présenté, le modèle entreposé dans la mémoire et qui est associé au patron présenté est récupéré (Voir **Boîte d'Énigme Mathématique** sur la page suivante). Un RNA plus complexe est un **réseau neuronal récurrent**. Il consiste en une seule couche où chaque unité est interconnectée et toutes ces unités agissent en tant que signaux entrants et sortants. Cela peut paraître un peu étrange, mais cette conception permet au réseau d'entreposer des patrons plutôt que seulement des paires d'unités. Décoder ce type de **réseau auto-associatif** est obtenu par une recherche récursive pour un patron entreposé. Il a été montré que pour un réseau de 1000 unités, près de 150 patrons peuvent être récupérés avant que des erreurs dans la récupération de patron deviennent trop grandes.

La similarité des RNA au cerveau tient au fait qu'ils entreposent et traitent l'information. La 'connaissance' qu'ils traitent réside dans le réseau lui-même. Leur mémoire n'est pas localisée séparément comme dans le cas des ordinateurs numériques, pour lesquels les processeurs arithmétiques et les adresses de mémoires sont séparés. Au lieu de cela, ils ont un entreposage qui est **'adressable par contenu'**. Dans un RNA, l'information est entreposée dans la force des connections, de la même manière que les synapses changent leur force pendant l'apprentissage. Les RNA ne sont pas plus programmés pour effectuer une procédure particulière. Chaque neurone le composant est 'stupide' et répond simplement selon la somme de ces signaux pondérés. Malgré tout, ils peuvent être entraînés pour effectuer des choses intelligentes. Les **règles d'apprentissage** qui entraînent les réseaux le font en modifiant la force des connections entre les neurones. Une règle commune est celle qui prend le signal sortant du réseau suite à la présentation d'un patron de donnée et le compare au signal sortant désiré. Toute erreur dans la comparaison est par la suite utilisée pour ajuster la force des connections et obtenir un signal sortant plus proche de celui désiré. Le réseau réduit graduellement les signaux d'erreur à un minimum. Cela fonctionne- mais seulement lentement.

Les erreurs s'avèrent être importantes- aucun apprentissage n'est possible si le réseau ne peut pas faire d'erreur. Ceci est une caractéristique de l'apprentissage qui peut être négligée. Des réseaux surentraînés qui ne font pas d'erreur finiraient par répondre uniquement à un seul type de signal. Ces réseaux sont appelés métaphoriquement **'grand-mère'** - une référence aux mythiques 'cellules grand-mère' dans le cerveau humain qui répondraient uniquement quand la grand-mère du sujet apparaît dans son champs de vision et qui ne doivent jamais faire d'erreur! Ce n'est pas très utile dans les applications du monde réel car tout ce que nous devons apprendre nécessiterait alors un réseau séparé. Au contraire, un point positif des RNAs est leur habileté à **extrapoler** leur connaissance aux patrons de donnée auxquels ils n'ont jamais été exposés en entraînement. Ils mettent en évidence des relations, capturent des associations et découvrent des régularités dans les patrons. Et ils acceptent les fautes, tout comme les vrais cerveaux. Ils peuvent récupérer un patron entreposé même si le patron présenté est brouillé ou incomplet. Ces propriétés sont très importantes pour les cerveaux biologiques et les RNAs sont capables de les faire aussi.

Le paradoxe de la technologie informatique moderne

Le paradoxe des RNAs actuels est qu'ils sont simulés mathématiquement sur ordinateur numérique. Ceci rend leur usage dans des situations du monde réel très limité, car la simulation prend du temps et donc les RNAs ne peuvent opérer en temps réel. Les RNAs peuvent sembler bien adaptés pour conduire une automobile, ou piloter un avion, car ils sont robustes face au bruit et continuent leur activité même quand certaines unités dans le réseau cessent de fonctionner. Cependant, les systèmes experts qui sont généralement utilisés dans les pilotes automatiques consistent en des ordinateurs numériques programmés avec des logiciels déterministes conventionnels et, pour accroître la sécurité, une sauvegarde est toujours nécessaire. Si les choses ne vont pas bien dans l'avion, un tel système expert ne peut pas y faire face. Le pilote humain doit prendre la relève. Les algorithmes d'entraînement actuels pour les RNAs sont trop lents pour de telles urgences. Si les neurones de silicone pouvaient apprendre, ce qu'ils ne peuvent faire en ce moment, alors plusieurs de ces problèmes disparaîtraient. En apprenant plus sur la manière dont le cerveau fonctionne, nous serons en mesure de construire des réseaux de neurones plus sophistiqués qui offriront une performance semblable au vrai cerveau.



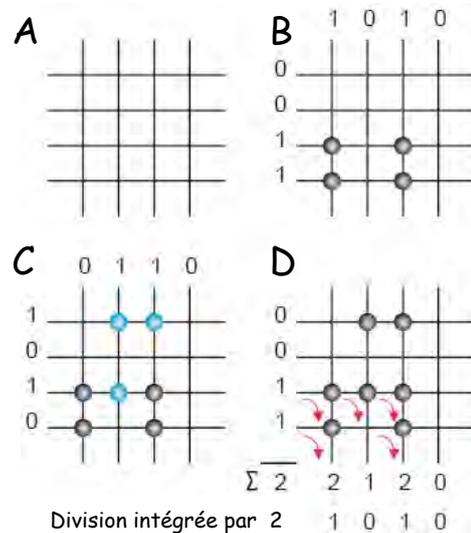
NOMAD est un progéniteur des machines pensantes à venir. Il mesure 60 cm de hauteur avec un torse en forme de cylindre, il a des 'yeux', des 'oreilles', des 'bras' qui peuvent saisir, ainsi que d'autres senseurs qui l'aident à naviguer. Ce qui rend NOMAD différent de la majorité des robots est qu'il opère sans code d'instruction et sans règle. Au lieu de cela, il a un cerveau simulé sur ordinateur qui possède 10 000 cellules simulées et plus d'un million de connections entre elles pour percevoir et réagir à son environnement. Il peut faire face à des situations nouvelles et apprendre de ses erreurs, tout en déambulant dans un enclos où de petits cubes peints sont éparpillés. Certains de ces cubes sont rayés et sont de bons conducteurs d'électricité ce qui les rend 'savoureux'. D'autres cubes sont tachetés et ne conduisent pas l'électricité aussi bien, ce qui les rend moins savoureux. En cherchant les cubes et en les goûtant à l'aide des senseurs électriques sur son bras qui les saisit, NOMAD apprend à négliger les cubes tachetés et à s'intéresser aux savoureux cubes rayés.



Boîte d'Énigme Mathématique

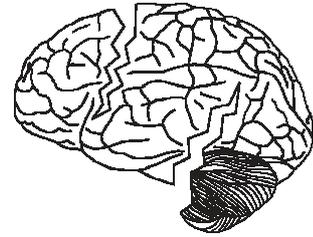
Une mémoire distribuée 'adressable par contenu'

Imaginez un lot de câbles placés horizontalement, entrecroisant 4 autres câbles placés verticalement, avec des interrupteurs aux points d'intersection (panel A). Cette matrice forme une mémoire. L'information lui est présentée sous forme de nombres binaires, comme 0011 et 1010, et vous déterminez que les interrupteurs seront allumés lorsqu'un 1 rencontre un autre 1 (voir B en bleu). Ceci permet l'entreposage du pairage de ces 2 nombres. La matrice peut entreposer d'autres nombres en plus de cette première paire, comme 1010 et 0110. L'état final de la matrice devrait avoir 7 interrupteurs allumés comme montré en C. Si vous présentez maintenant le premier numéro -0011- à l'état final de la matrice et vous vous organisez pour que le courant soit induit dans les câbles verticaux là où un interrupteur est allumé (D) vous obtiendrez un courant sortant des câbles verticaux au bas de la matrice qui sera proportionnel au numéro 2120. Ce n'est pas le numéro avec lequel 0011 était apparié au début. Mais si vous divisez 2120 par le nombre total de 1 dans le nombre utilisé comme indice de remémorisation (0+0+1+1 ce qui équivaut à 2) en utilisant la division intégrée (le type où vous oubliez le reste), vous obtiendrez 1010. Donc la matrice s'est rappelée que 0011 correspondait à 1010 même si un autre message a été entreposé par-dessus le premier. Vous pouvez vérifier que ceci fonctionne aussi avec la 2^e paire de nombres.



Nous pensons que ceci est le type de mémoire que le cerveau possède. Il n'entrepose pas l'information dans des lieux spécifiques comme un ordinateur personnel. L'information est distribuée à travers le réseau, entreposée en tant que changement de force synaptique, et peut être récupérée avec des références à son contenu. Un problème est que ce type de mémoire peut être saturée très rapidement, particulièrement lorsqu'il n'y a que 4 câbles. Cependant, avec 1000 paires de câbles, une matrice pourrait entreposer de nombreuses paires de messages se chevauchant sans trop d'interférence.

Les troubles du système nerveux



Le cerveau est un organe délicat. Certains traumatismes le rendent malade et l'empêchent de fonctionner normalement. Il peut en résulter une myriade de symptômes difficiles à comprendre. Il faut ensuite un neurologue ou un psychiatre, des tests biomédicaux sophistiqués et l'imagerie, afin de diagnostiquer les troubles du cerveau. Et la recherche dans ce domaine requiert plusieurs autres spécialistes. Il y a des troubles communs, tels l'épilepsie et la dépression, même à l'enfance et l'adolescence; d'autres moins communs tels la schizophrénie, ou reliés à l'âge, tels la maladie d'Alzheimer, mais qui n'en demeure pas moins dévastateurs. Certains troubles, à forte composante génétique, soulèvent la question difficile du droit de regard sur de telles prédispositions.

Signaux désorganisés – l'épilepsie

Une crise d'épilepsie peut occasionner une perte de conscience et du contrôle moteur. Cet état convulsif peut causer des morsures à la langue et de l'incontinence. La personne affectée peut ensuite se retrouver confuse et endormie. L'épilepsie affecte plusieurs enfants. La fréquence des crises peut diminuer avec l'âge, ou malheureusement demeurer hebdomadaire, pire, journalière.

Que se passe-t-il donc? Lors d'une crise, il y a d'abord une montée subite du déclenchement des potentiels d'action, suivie d'une baisse d'excitabilité des neurones. Les neurotransmetteurs GABA - inhibiteur - et glutamate - excitateur - modulent ce cycle. Lors d'une réduction incomplète de l'excitabilité des neurones, le recrutement incontrôlé de neurones voisins peut déclencher une crise. Un recrutement local cause une crise partielle, et un recrutement du cortex entier cause une crise générale. Lors d'une **crise générale**, un électroencéphalogramme (EEG) signale de larges et lentes vagues synchrones d'activité électrique dans les deux hémisphères cérébraux. Ces vagues se substituent au rythme normal des ondes alpha (voir graphique en arrière-plan).

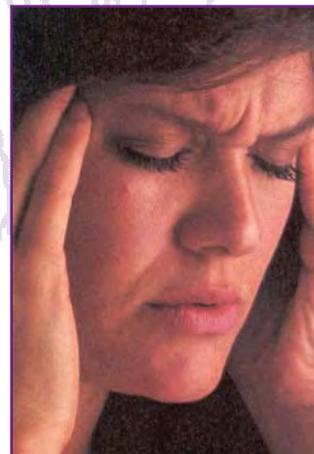
Les crises isolées sont assez communes. Phénomène plus rare, l'**épilepsie** implique des crises récurrentes et plus troublantes, dont la cause immédiate demeure incertaine. La fatigue, la négligence d'un repas, une basse concentration en sucre sanguin, l'alcool ou un écran de télévision clignotant peuvent provoquer une crise chez une personne souffrant d'épilepsie. Ces personnes affligées doivent faire attention à ces éléments.

L'arrière-plan illustre les signaux d'un électroencéphalogramme (EEG) lors d'une crise d'épilepsie.

La recherche en neurosciences a apporté deux contributions majeures à l'amélioration de la qualité de vie des personnes souffrant d'épilepsie. Premièrement, grâce à notre meilleure compréhension de la transmission excitatrice, nous pouvons mettre au point des drogues qui atténuent l'activité anormale d'une crise, sans pour autant réduire l'activité normale du cerveau. Jadis, les drogues avaient un effet général, comme des sédatifs, tandis qu'aujourd'hui, elles ont un mode d'action beaucoup plus sélectif. Deuxièmement, la qualité améliorée de l'imagerie du cerveau permet, par exemple, de cerner précisément la région d'où origine les crises invalidantes sévères. Dans les cas nécessaires, un neurochirurgien peut ensuite pratiquer l'ablation du tissu nerveux atteint, afin de réduire la fréquence des crises et le risque de leur propagation. Le traitement chirurgical de l'épilepsie est parfois considéré drastique, mais son efficacité est remarquable.

Mal de tête et migraine

Tout le monde a souffert d'un **mal de tête** à un moment ou un autre. Une tension musculaire en est habituellement la cause, et ne donne pas de quoi s'inquiéter. Mais parfois - surtout si le mal est subit, relié à une éruption cutanée, ou accompagné de vomissements - la cause peut être plus sérieuse. Ces douleurs ne viennent pas du cerveau, mais de l'irritation ou l'étirement des méninges, les membranes qui entourent le cerveau.



Fait plus commun, le mal de tête provient d'une migraine. En plus d'une douleur qui affecte souvent un seul côté de la tête, la migraine cause la nausée et l'intolérance à la lumière et au bruit. Elle s'accompagne et généralement se précède d'une **aura migraineuse**, soit la visualisation de points scintillants ou de lignes brisées lumineuses. La migraine semble

provenir de la partie du cerveau qui traite les sensations de douleur des vaisseaux sanguins cérébraux. Au début d'une migraine, l'imagerie du cerveau révèle une hausse d'activité dans ces régions. En réponse, il y a une brève hausse locale du flux sanguin (cause des symptômes visuels), immédiatement suivie d'une baisse (cause d'une faiblesse temporaire).

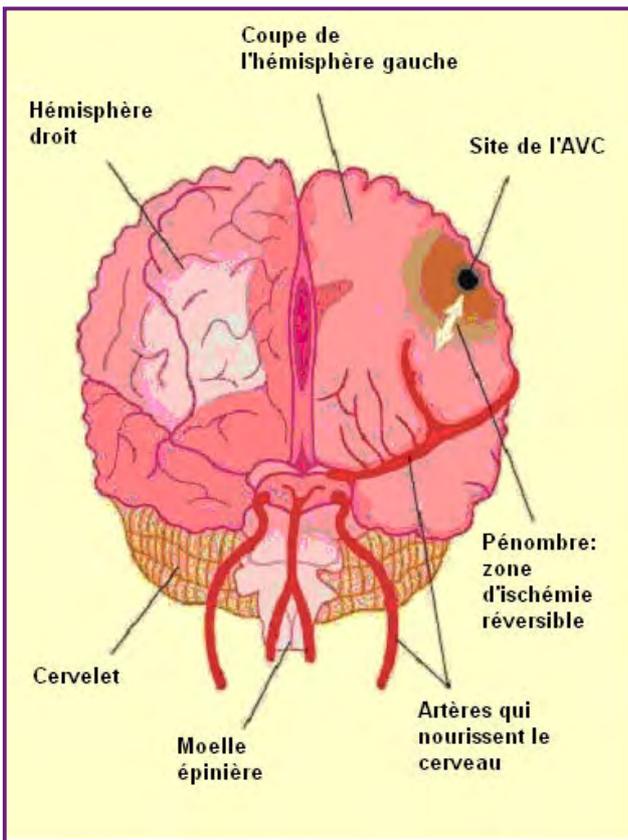
La dernière décennie a témoigné d'une révolution du traitement contre la migraine, cela grâce aux avancées dans l'étude des récepteurs de **sérotonine (5-HT)**.

Une nouvelle classe de drogues a été découverte, laquelle active un sous-groupe particulier de récepteurs sérotoninergiques. Nommées **triptans**, elles arrêtent efficacement la migraine. Et voilà un exemple, parmi tant d'autres, des contributions de la recherche neuroscientifique à l'amélioration de la qualité de vie de millions d'humains de par le monde.

L'accident vasculaire cérébral

Un accident vasculaire cérébral (AVC) dans un seul hémisphère affecte habituellement le côté opposé du corps, et se manifeste par des symptômes hémiparétiques: faiblesse d'un côté, perte d'équilibre, modification des sensations, du langage et du discours. Même si les symptômes peuvent diminuer avec le temps, les AVC demeurent une cause commune d'handicaps et de mortalité. Ils se manifestent de plusieurs façons, selon la région du cerveau affectée.

Un AVC bloque ou ralentit le sang, et donc l'**afflux énergétique** vers une région particulière du cerveau. Les neurones et cellules gliales de cette région ont besoin d'énergie pour fonctionner et survivre. Quatre vaisseaux sanguins principaux alimentent le cerveau. Les nutriments les plus importants sont l'oxygène et les hydrates de carbone, sous forme de glucose, nécessaires à la formation d'**ATP** - la monnaie énergétique des cellules. Cette énergie (voir les chapitres 2 et 3) permet le transport membranaire des ions et la neurotransmission qui en dépend. Les deux tiers de l'énergie des neurones servent à l'ATPase sodium/potassium, l'enzyme qui permet le transport des ions afin de repolariser la membrane, suite à l'envoi d'un potentiel d'action.



Site de l'AVC, aux cellules endommagées, et cellules à risque de la pénombre.

Lors d'un **accident ischémique transitoire** (AIT), une partie du cerveau perd son afflux sanguin, et donc son ATP. Les neurones ne peuvent plus rétablir leur gradient de charge ionique, ni transmettre un potentiel d'action. Par exemple, une perte de circulation sanguine au cortex moteur de l'hémisphère gauche peut entraîner la paralysie du bras et de la jambe droite. Si la durée de l'obstruction est suffisamment courte, les neurones peuvent rétablir leur ATP, recharger leur membrane, et recouvrir leur fonctionnement. Heureusement, un AIT n'entraîne aucune séquelle.

L'**accident ischémique constitué** (AIC) est plus grave. Le blocage dure plus longtemps que celui d'un AIT et cause des dommages irréversibles. Sans ATP, les cellules ne contrôlent plus leur homéostasie et peuvent ensuite éclater. Les neurones peuvent se dépolariser et libérer des neurotransmetteurs potentiellement toxiques, tel le glutamate. Sans ATP, les cellules gliales perdent aussi leurs fonctions normales, dont la réabsorption du glutamate excédentaire. L'absence d'énergie précarise la vie des cellules du cerveau.

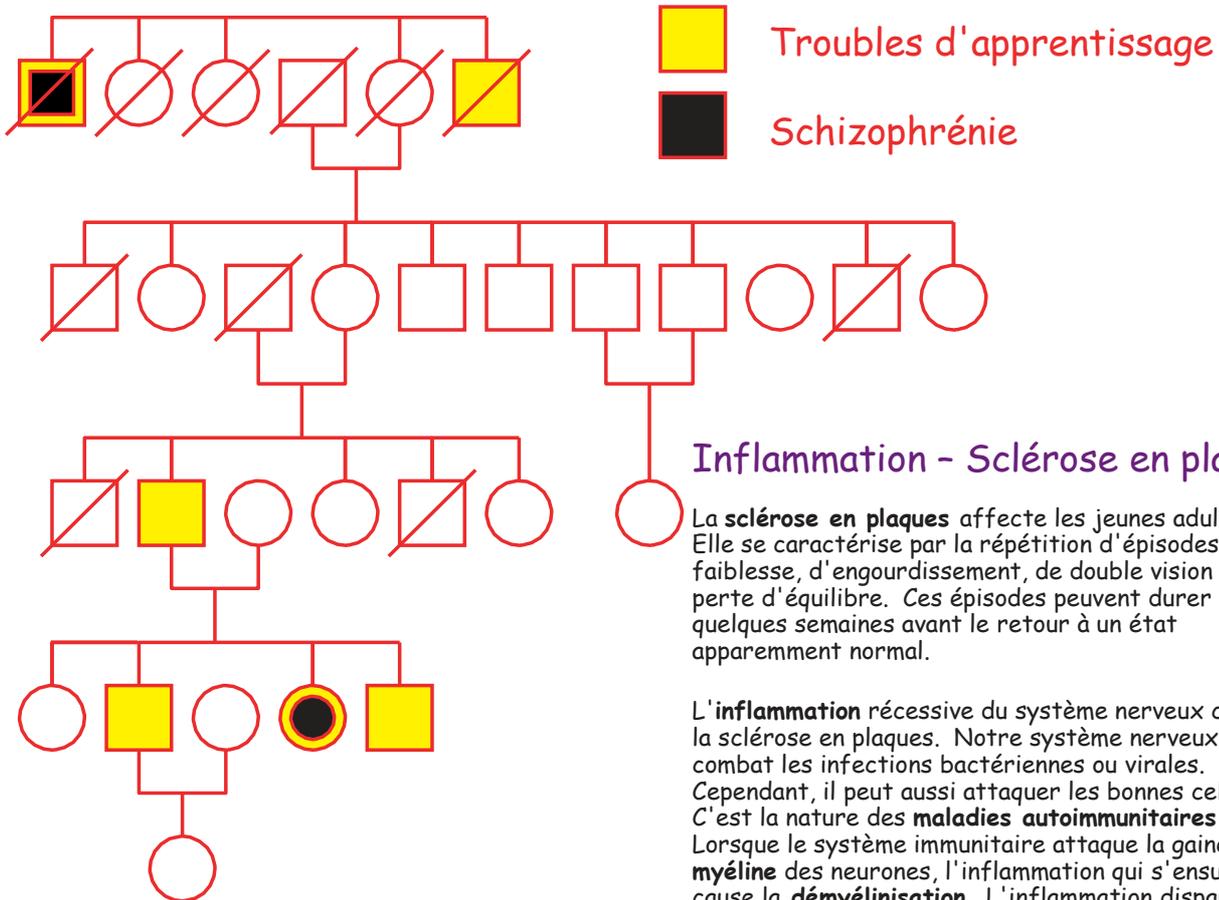
Les neuroscientifiques ont développé de nouveaux traitements en étudiant attentivement le déroulement des AVC. Ils sont plus souvent causés par le blocage d'un **caillot sanguin**, qu'on peut traiter par un **activateur plasminogène tissulaire**. Cette drogue défait le caillot et rétablit la circulation sanguine. Son administration rapide est salutaire. Cela n'est malheureusement pas facile puisqu'il est souvent difficile, pour les proches d'une victime, de reconnaître les symptômes d'un AVC.

Il existe aussi un nouveau traitement potentiel qui a pour effet de bloquer les neurotransmetteurs, tel le glutamate, et les empêchent d'atteindre une concentration toxique lors d'un AVC. Ces drogues bloquent soit les récepteurs de glutamate ou le métabolisme intracellulaire autrement activé par le glutamate. Plusieurs de ces drogues sont présentement en développement. Tristement, elles n'ont toujours pas d'impact sur les AVC.

Troubles génétiques

La médecine reconnaît et diagnostique depuis longtemps les troubles neurologiques selon la région affectée. On les nomme souvent selon les symptômes et la région en cause, cela en termes latins ou grecs, par exemple "l'apraxie pariétale". Mais l'effervescence de renseignements génétiques des dix dernières années change la donne. La nature des troubles dont on hérite se trouve ailleurs.

Certaines personnes héritent de problèmes de fine motricité, lesquels déstabilisent physiquement et se dégradent au fil des ans. Nous connaissons aujourd'hui le gène de l'ataxie spinocérébelleuse - on voit ici un bon exemple de nomenclature traditionnelle. On classifie dès lors nombreuses maladies selon leur cause. Les tests de diagnostic génétique sont routiniers auprès des patients chez lesquels on soupçonne l'ataxie spinocérébelleuse. Les diagnostics se font plus rapides et sont plus sûrs.



L'arbre généalogique d'une famille prône aux troubles d'apprentissage et à la schizophrénie. On note que leur apparition peut sauter par dessus une génération.

La **maladie de Huntington** - dans ce cas nommée d'après le premier médecin qui l'a décrite - est neurodégénératrice. Elle cause des mouvements anormaux et involontaires. Le plus gros gène du génome humain contient le code de la protéine **huntingtine**. La mutation par laquelle une séquence de cette protéine est répétée plusieurs fois cause cette maladie. Les problèmes de codage de la protéine **parkin** causent certains troubles chez différentes personnes. Et la défectuosité de différents gènes peut causer des troubles aux symptômes très similaires. Notre nouvelle ère de la génomique témoigne, entre autres, du déficit de la définition de ces différences, et de l'interaction entre le cadre génétique d'une personne et son environnement.

Cependant, bien que la révolution génétique change l'approche médicale des troubles du système nerveux, le périple des découvertes sera long et ceci n'est qu'un départ. Par exemple, la défectuosité d'un gène peut causer différents troubles chez différentes personnes. Et la défectuosité de différents gènes peut causer des troubles aux symptômes très similaires. Notre nouvelle ère de la génomique témoigne, entre autres, du déficit de la définition de ces différences, et de l'interaction entre le cadre génétique d'une personne et son environnement.

Point de discussion

Si vous vous découvriez à risque d'une maladie génétique, voudriez-vous en connaître l'issue? Serait-il bien d'en identifier le gène avant la naissance, et avorter la grossesse d'enfants qui développeront autrement une maladie? Qu'est-il de la richesse humaine que peut nous apporter une personne, malgré sa maladie?

Inflammation - Sclérose en plaques

La **sclérose en plaques** affecte les jeunes adultes. Elle se caractérise par la répétition d'épisodes de faiblesse, d'engourdissement, de double vision ou de perte d'équilibre. Ces épisodes peuvent durer quelques semaines avant le retour à un état apparemment normal.

L'**inflammation** récessive du système nerveux cause la sclérose en plaques. Notre système nerveux combat les infections bactériennes ou virales. Cependant, il peut aussi attaquer les bonnes cellules. C'est la nature des **maladies autoimmunitaires**. Lorsque le système immunitaire attaque la gaine de **myéline** des neurones, l'inflammation qui s'ensuit cause la **démyélinisation**. L'inflammation disparaît éventuellement, le système répare la myéline, et le corps recouvre son état normal. Nous ne connaissons toujours pas l'origine de cette activation du système immunitaire. Et plusieurs personnes ne subissent qu'un seul bref épisode de démyélinisation. D'autres ont tendance à subir des épisodes récurrents qui affectent différentes parties du cerveau.

Sans connaître cette origine, nous ne pouvons toujours pas guérir de la sclérose en plaques. Cependant nous savons raccourcir ces épisodes avec des drogues, tels les **stéroïdes** qui atténuent les effets du système immunitaire. Certains médecins croient même qu'il est bénéfique pour les patients sévèrement affectés d'atténuer en permanence certaines parties du système immunitaire avec des drogues telles l'**azathioprine** ou le **β-interféron**. Leur utilité demeure considérablement incertaine.

Le système nerveux peut aussi attaquer la jonction nerf-muscle, causant la **myasthénie grave**. Ou les nerfs à la sortie de la moelle épinière, causant le **syndrome de Guillain-Barré**.



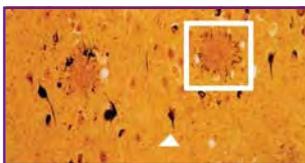
Jacqueline du Pré, musicienne reconnue, décédée de la sclérose en plaques.

Neurodégénérescence - la maladie d'Alzheimer

Le cerveau fait qui nous sommes: nos réactions, nos amours, nos peurs, nos souvenirs. Par une neurodégénérescence progressive, la maladie d'Alzheimer met à nu ce fondement de la nature humaine. La maladie d'Alzheimer est une forme de **démence**. Cette perte globale des facultés affecte approximativement 5% des 65 ans et plus, et 25% des 85 ans et plus. C'est une maladie déchirante. Elle se manifeste initialement par des pertes de mémoire, dérobor progressivement un être de sa personne, puis entraîne la mort. Perdre ainsi un être cher avant même qu'il ne décède est une épreuve exceptionnellement difficile. La personne souffrant de la maladie finit par ne plus reconnaître ses proches, et nécessite éventuellement une aide dans l'accomplissement des tâches journalières: s'habiller, manger, se laver et faire sa toilette. Ainsi la maladie transforme aussi la vie des accompagnateurs.

"Papa ne sait plus qui je suis ces jours-ci. Il ne me reconnaît plus. Il se choque et s'effraie d'un rien - je ne crois pas qu'il comprend ce qui l'entoure. Au début, il oubliait certaines choses et perdait les objets qu'il déplaçait. Puis ça s'est empiré. Il refusait d'aller se coucher, ne savait plus l'heure, ni même où il était. À présent il est incontinent et a besoin d'aide pour manger et s'habiller. Je n'en peux plus."

Que se passe-t-il? Plus la maladie d'Alzheimer progresse, plus les cellules du cerveau meurent: le cortex s'amincit et les ventricules (espaces fluides du cerveau) se gonflent. On diagnostique d'abord la maladie chez un vivant par des signes cliniques caractéristiques. On ne peut cependant confirmer la maladie que par un examen microscopique post-mortem du cerveau, lequel révèle la perte de cellules, des **plaques amyloïdes** (dépôts anormaux répandus d'une protéine amyloïde), et des **enchevêtrements neurofibrillaires** (accumulation intracellulaire de protéines microtubulaires). Les projets de recherche actuels tentent d'améliorer le diagnostic du patient vivant par de nouvelles procédures de tests neuropsychologiques qui différencient les modifications mentales du début de la maladie, de celles d'une dépression par exemple.



La coloration du cerveau révèle les plaques amyloïdes (e.g. dans le rectangle) les enchevêtrements, en noir (flèche).

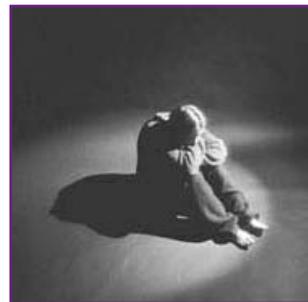
Une fois de plus, la génétique donne un meilleur point de départ dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer. Elle indique les mutations de gènes: celui d'un **précurseur de la protéine amyloïde** (duquel la cellule fabrique l'amyloïde), et des présénilines (qui encodent les enzymes qui lysent le précurseur). Une variation particulière du gène de l'**apolipoprotéine E (apoE)**, qu'on désigne **apoE-4**, est aussi un facteur de risque élevé qui prédispose à la maladie. Hormis la génétique, d'autres facteurs entrent en jeu: les facteurs environnementaux, tels des toxines et des traumatismes crâniens. Cependant, les facteurs génétiques peuvent suffire comme l'ont démontré des expériences de laboratoire lors desquelles des animaux modifiés génétiquement ont manifesté des signes de la maladie.

Il faut interpréter ce genre de résultats avec précautions, car il est facile de s'y tromper. Mais ils sont importants à la compréhension du développement biologique de la maladie.

Il n'existe toujours pas de traitement qui prévient le début de la progression de la maladie d'Alzheimer. La recherche à l'aide d'animaux de laboratoire porte une grande valeur dans cette quête active. Nous savons que les cellules nerveuses qui se servent du neurotransmetteur **acétylcholine** sont particulièrement vulnérables à la maladie. Certaines drogues encouragent l'action de l'acétylcholine restante en contrant les enzymes qui autrement la dégraderaient. Ces drogues offrent un traitement modeste selon leur étude avec animaux de laboratoire et certains cas cliniques. Elles ne ralentissent malheureusement pas la progression de cette maladie mortelle. L'avancement de la recherche pour la guérison de cette maladie se dessine dans la génétique, l'étude des relations entre la chimie du cerveau et les fonctions psychologiques, et l'étude des mécanismes de dégradation cellulaire.

La dépression

On peut se surprendre d'apprendre que la dépression et la neurodégénérescence s'accompagnent parfois - mais nous savons maintenant qu'un patient sévèrement dépressif peut perdre des cellules du cerveau.



À ne pas confondre dépression et déprime. Nous vivons tous cette dernière de temps à autre. La dépression est une condition médicale sérieuse qui entraîne une grave baisse d'humeur sur une période de plusieurs semaines à plusieurs mois. Cela à un point tel qu'une personne peut souhaiter la mort

comme seule issue. Il peut aussi se manifester, chez les personnes souffrantes, les symptômes suivants: sommeil irrégulier, perte d'appétit, baisse de concentration, perte de mémoire et retrait de la vie. Nous pouvons heureusement traiter la dépression. Les **antidépresseurs** peuvent rapidement guérir (en quelques semaines) en rehaussant l'effet de transmetteurs neuromodulateurs tels la **sérotonine** et la **noradrénaline**.



Vincent Van Gogh - le grand impressionniste - souffrait de dépression sévère.

Une combinaison de psychothérapie et pharmacothérapie demeure le meilleur traitement. Communément, une personne sur cinq souffrira de dépression à un moment ou un autre de sa vie.

La dépression profonde et chronique déséquilibre le contrôle des hormones de stress, tel le cortisol. Le système sécrète normalement ces hormones en situation de stress (chapitre 12).

Mais par leur action chronique, les hormones de stress peuvent endommager des cellules du cerveau, particulièrement dans la région des lobes frontaux et temporaux. Les chercheurs ont récemment découvert que les antidépresseurs favorisent l'intégrité des cellules du cerveau et haussent le taux de production de nouveaux neurones dans l'hippocampe, pour qu'ils puissent protéger les cellules et même inverser les effets toxiques des hormones de stress sur le cerveau.

La schizophrénie

La **schizophrénie** est un autre trouble psychiatrique où sont associées anomalies de la structure et de la chimie du cerveau. Cette maladie progressive et potentiellement débilante affecte une personne sur cent. Elle se manifeste souvent au début de la vie adulte et briserait plus de vies que le cancer.

La schizophrénie se manifeste par deux symptômes de base: le **déliné** (croyances anormales - idées bizarres souvent persécutrices) et les **hallucinations** (troubles de perception lors desquels une personne vit des expériences sensorielles anormales, comme entendre des voix même si personne ne parle). La maladie entraîne souvent le déclin progressif d'habileté cognitive, d'interactions sociales et de la capacité au travail.

On comprend mal la schizophrénie. Elle n'a rien des personnalités multiples - condition avec laquelle on la confond - ni de la violence qu'on attribue à tort aux personnes qui en souffrent. Ces dernières sont effrayées plutôt que dangereuses. La maladie repose clairement sur certains facteurs génétiques. Et comme d'autres maladies, elle est aussi déclenchée par le stress et les facteurs environnementaux. Par ses nombreuses manifestations psychologiques évidentes, la maladie est éminemment cérébrale. Nous savons depuis longtemps que la schizophrénie élargie les ventricules du cerveau, et affecte les activités des lobes frontaux.

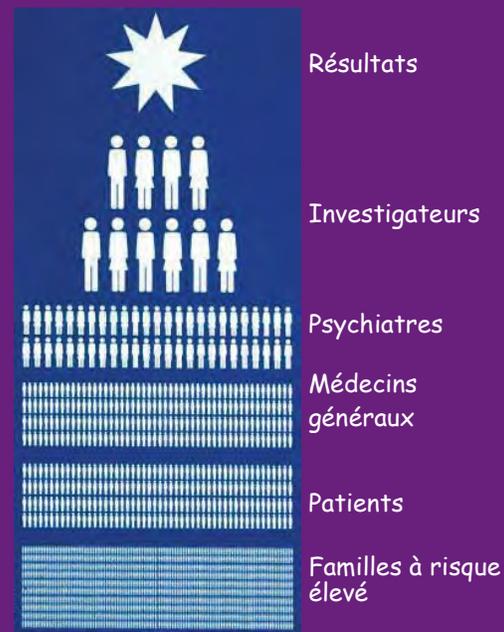
"De prime abord, nous ne savions ce qui arrivait à Suzanne, notre fille. Tout allait bien lors de sa première année universitaire, et elle réussissait ses examens. Puis elle changea - à la maison, elle devint plus discrète et recluse, loin de sa vivacité habituelle. Elle cessa de voir des amis - nous apprenions par la suite qu'elle avait cessé de se rendre à ses cours et qu'elle demeurait au lit toute la journée. Puis un jour, elle nous annonça avoir reçu un message spécial de l'appareil télé, lui révélant qu'elle était douée de pouvoirs spéciaux, et que des satellites contrôlaient ses pensées par télépathie. Elle riait sans raison pour ensuite se mettre à pleurer. Quelque chose n'allait pas du tout. Elle disait entendre des voix de partout qui parlaient d'elle. C'était la schizophrénie.

Elle fut d'abord hospitalisée pendant deux mois. Il lui faut maintenant une dose régulière de médicaments. Bien qu'elle se porte mieux - elle n'a plus d'idées bizarres de satellites - elle ne s'intéresse plus à grand chose. Elle a dû abandonner ses études. Elle a travaillé quelque peu chez un commerçant, mais perdit son emploi suite à une autre hospitalisation de quelques semaines. Elle n'est plus la même."

Les médicaments qui bloquent les **récepteurs de dopamine** réduisent la fréquence et la gravité des symptômes, mais ne guérissent pas. Les dernières recherches démontrent qu'il est possible de détecter les anomalies du relâchement de dopamine en l'activant expérimentalement avec des amphétamines ou d'autres agents. Il reste énormément de choses à découvrir. Les études post-mortem suggèrent un développement anormal des connexions neuronales et la dysfonction d'autres systèmes de neurotransmission tel celui du glutamate.

La compréhension des maladies mentales représente le dernier grand obstacle des neurosciences médicales. Le *Medical Research Council*, le *Wellcome Trust* et autres organismes mettent une emphase particulière sur la recherche en santé mentale au cours de la prochaine décennie. Un important projet en cours mise sur la génétique et les technologies d'imagerie du cerveau, afin de prospecter la maladie chez les familles à risque (voir le diagramme ci-dessous). Passer "de la molécule au chevet" demeure un énorme défi à relever par la recherche.

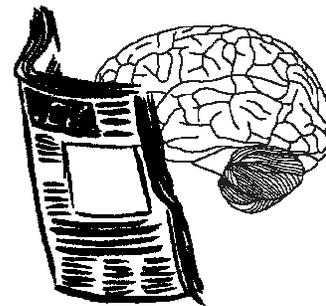
Aux limites de la recherche



Une étude prospective de la schizophrénie

On étudie les troubles neurologiques et psychiatriques surtout chez les personnes souffrantes de maladie. Des chercheurs d'Écosse étudient les familles à risque avec leurs renseignements génétiques. Ils évaluent leur santé mentale et physique, et utilisent régulièrement des techniques d'imagerie cérébrale pour examiner leurs cerveaux, afin de dépister de nouveaux indicateurs de la maladie naissante. Ces évaluations s'avèreraient très utiles au développement de nouveaux traitements.

La neuroéthique



Il était une fois, il y a de cela très longtemps (comme au début des contes de fées), on distinguait clairement la science de la technologie. Les scientifiques se portaient en quête débridée de la vérité, parcourant tous chemins nécessaires, et ayant pour seule récompense, le plaisir de la découverte. Les ingénieurs et les technologues appliquaient le fruit de ces labours pour que tous en bénéficient. Bien que séduisante, cette distinction demeure un conte de fée. De nos jours, les scientifiques sont conscients plus que jamais de la relation entre le contexte social et leurs recherches.

Nous regroupons généralement toutes les questions reliées à l'impact des neurosciences sur la société sous le titre de la **neuroéthique** - la combinaison des **neurosciences**, de la **philosophie** et de l'**éthique**. Ceci inclut: les découvertes du cerveau qui affectent la définition de notre humanité (par exemple, le fondement neuronal de la moralité); l'implication de ces découvertes dans les politiques sociales (tel la reconnaissance du potentiel d'éducation d'un enfant); et les méthodes de recherche (l'éthique du traitement des animaux en laboratoire, ou la déception chez des sujets humains). Cela concerne aussi la démarche de relations publiques des scientifiques par rapport à ce qu'ils font et ce vers quoi ils se dirigent.



"PENSER AU CERVEAU NOUS TOUCHE TOUS. C'EST LITTÉRALEMENT UN SUJET DE TÊTE"

Zach Hall, *University of California*

Le contexte social

Même si quelques neuroscientifiques distinguent leurs concepts de la réalité sociale, il en est rarement ainsi. Au 17^{ième} siècle, Descartes a utilisé une métaphore d'hydraulique afin d'expliquer comment les "humeurs" du cerveau activent les muscles - métaphore empruntée aux concepteurs des systèmes d'eaux des châteaux français. Au versant du 20^{ième} siècle, les neurophysiologistes décrivaient les réseaux neuronaux, à l'image de la nouvelle ère industrielle, comme une "filature enchantée", ou plus tard, comme un "réseau téléphonique." À présent, à l'aube du 21^{ième} siècle, les métaphores informatiques abondent, telle la spéculation voulant que "le cortex cérébral fonctionne comme un *World Wide Web* privé." Hormis leur degré de vulgarisation, ces métaphores décrivent aussi bien certains concepts des théories du cerveau les plus sophistiquées.

Les recherches neuroscientifiques peuvent atteindre des niveaux d'abstraction très élevés, dans un univers de jargon comparable à une quête monastique de vérité. Qu'il s'agisse de courants ioniques dans la propagation de potentiels d'action, du mécanisme de relâchement et d'action des messagers chimiques, ou des images que nous nous faisons de notre environnement par l'activation du cortex visuel, nous pouvons cerner plusieurs mystères afin de les élucider.

Mais le vrai monde ne s'éloigne jamais trop de l'abstraction. Dès que nous comprenons le mécanisme de transmetteurs chimiques, nous cherchons ensuite, naturellement, des substances 'intelligentes' ou **nootropiques** (de *noos* esprit et *tropos* courber) qui peuvent, par exemple, améliorer la mémoire. À l'inverse, certains pourraient concevoir des **neurotoxines** (agents neuronaux) qui perturbent certains mécanismes critiques, tels les inhibiteurs enzymatiques qui se rapprochent des armes biologiques.

Si une drogue vous permettrait de mieux réussir vos examens, la prendriez-vous? Y a-t-il une différence entre cette utilisation, et celle que fait un athlète des stéroïdes afin d'améliorer sa performance, ou une personne nécessitant des antidépresseurs?

L'avenir des technologies d'imagerie cérébrale annonce aussi certains dilemmes éthiques peut-être moins aigus. Par exemple, il est probable que nous puissions bientôt exploiter l'imagerie, avec procédures appropriées, afin de distinguer la mémoire réelle d'une mémoire ou de souvenirs inventés.

La réaction demeure mitigée, mais les tribunaux se serviront peut-être un jour des techniques d'imagerie cérébrale pour donner une sorte "d'empreinte cérébrale" qui révélerait l'honnêteté d'un témoin. Ceci suscite l'intéressant débat de ce nous pourrions appeler **les droits à la vie cognitive privée**.

Les découvertes sur le cerveau redéfinissent sans cesse le **soi**, ou l'essence de notre identité. On relie à la **cognition sociale** plusieurs idées de l'évolution du cerveau. Nous voyons de plus en plus comment la moralité et la conscience dépendent de la région du cerveau émotif qui traite les signaux punitifs et de récompense - certains en débattent dans le cadre de l'**éthique évolutionnaire**. Mieux on développe ces idées, et plus on pourra vivre en harmonie car on comprendra mieux les sentiments d'autrui. En les intégrant à nos concepts toujours primitifs de plasticité neuronale, elles amélioreraient les systèmes éducatifs en portant la vision de ces derniers au-delà d'objectifs académiques à court terme.

Il faut aussi reconnaître la saine discorde entre neuroscientifiques sur l'avenir de leurs études. Certains neurobiologistes moléculaires voient source de vérité dans la construction moléculaire du système nerveux - à l'appui, les nouvelles technologies de génomique et protéomique qui leur promettent une certaine avance sur d'autres neuroscientifiques. Ce **réductionnisme**, en plein essor philosophique et technologique, bénéficie d'une popularité médiatique. Mais est-il justifié de tant lui faire confiance? Y aurait-il par ailleurs un schéma explicatif du cerveau et de l'esprit qui se dessine dans une sphère plus élevée, et qu'on ne peut réduire? L'organisation du cerveau peut-elle manifester des **propriétés émergentes**? D'autres neuroscientifiques choisissent l'**interactionnisme**. Ils préfèrent une approche éclectique des neurosciences modernes, en puisant aussi aux sciences sociales. On ne peut facilement débattre de ces idées sur la place publique, mais la société a droit de regard sur les recherches à entreprendre. Le public les subventionne après tout.

Quelques exemples concrets

Certains débats de la neuroéthique font simplement appel au **bon sens**. Supposons qu'une personne se porte volontaire à une scanographie du cerveau, dans le cadre d'une étude, et que ce dernier révèle par hasard une anomalie, telle une tumeur. Ou lors d'une étude neurogénétique, on découvre qu'un sujet porte une mutation qui le met à risque d'un trouble neurodégénératif. Dans ces cas, devrions-nous en avertir les sujets concernés? Le bon sens nous commande d'en responsabiliser le sujet qui s'est porté volontaire, lui remettant la décision de divulguer ou non tous renseignements à caractère médical révélés par l'étude.

Le **consentement éclairé** peut cependant se compliquer. Supposons qu'un neuroscientifique souhaite mener une étude clinique sur un nouveau traitement contre les AVC, dans laquelle le médicament ou le placebo doit être administré au patient, dans les heures suivant l'accident. On reconnaît depuis longtemps l'importance scientifique du protocole d'administration où le patient ne sait s'il reçoit le médicament ou le placebo. Mais pour cette étude, il est difficile d'anticiper un AVC, et impossible de recevoir le consentement éclairé d'un sujet aux facultés possiblement réduites par l'accident.

Une telle condition légale empêche la participation du patient à l'étude, ralentit la recherche, et conséquemment l'amélioration des traitements. Il est aussi difficile pour les proches parents de consentir à l'étude durant cette période, puisqu'ils sont naturellement bouleversés par la nouvelle de l'ACV. Oserait-on substituer la close de renonciation au formulaire de consentement éclairé, pour le plus grand bien de tous? Ou ce terrain serait-il trop glissant?

L'**expérimentation animale** tient aussi sa place en neuroéthique. Un animal ne peut consentir à une procédure expérimentale invasive au cerveau. Or, ces procédures dérangent certaines personnes. D'autres y voient plutôt le bénéfice d'améliorer nos connaissances, et perçoivent son empêchement comme étant irrationnel. Il est difficile d'en débattre à tête froide, mais nous devons le faire, et cela dans le respect.

La plupart des pays européens possèdent des règlements stricts sur l'expérimentation animale. Les chercheurs doivent étudier le sujet et y passer des examens afin de démontrer leur connaissance de la loi et leur aptitude à prévenir toute souffrance qui n'est pas nécessaire chez les animaux de laboratoire. La communauté biomédicale suit la règle des trois "R" (en anglais): **reduction**, **refinement**, et **replacement**. C'est une pratique volontaire, légalisée et donc largement acceptée du public. Le **replacement**, ou remplacement, substitue à l'animal des techniques telle la culture *in vitro* de tissus cellulaires, ou la modélisation par ordinateur. Ces techniques permettent plusieurs découvertes neuroscientifiques, mais ne peuvent remplacer certaines expériences animales, indispensables à la découverte de traitements contre les troubles neurologiques et psychiatriques. À titre d'exemple, nous utilisons la L-DOPA comme traitement de la maladie de Parkinson, suite aux études effectuées sur les cerveaux de rats par Arvid Carlsson, lauréat du prix Nobel. Qui plus est, de nouvelles techniques permettent de traiter les malades humains et animaux.

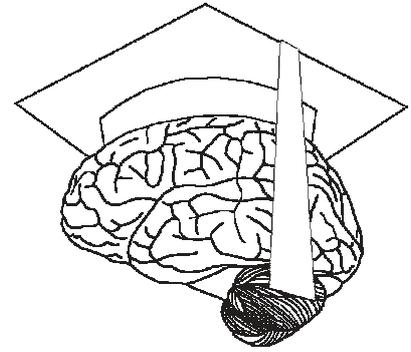
Communiquer...

Curieusement, on se méfie le plus des scientifiques dans les pays où ceux-ci communiquent le plus leurs travaux au public. Mais attention, corrélation n'est pas causalité. Il est peu probable que l'effort responsable et accru de communication de la part des scientifiques - il y a aussi croissance du sens du devoir de communiquer - puisse augmenter la méfiance du public. Plutôt, le public intéressé devient plus sophistiqué, plus sceptique des nouveaux médicaments-miracle, et mieux informé de la lente progression scientifique, parfois même incertaine. En aucun cas une réduction de la méfiance justifie-t-elle un retour à l'ignorance.

Il faut justement transmettre aux jeunes et au public intéressé l'importance des neurosciences, parce que les neuroscientifiques ne sont pas tous d'accord sur nombreux principes. Au lieu de s'attarder sur les découvertes isolées, les médias devraient plutôt montrer l'ensemble du **processus de la science**, processus incertain dont il faut débattre.

La **neuroéthique** est toute jeune. Ironiquement, le physicien Richard Feynman a déclaré faire la science pour "le plaisir de la découverte." Ironie en ce que le même chercheur s'est entièrement consacré à étudier et comprendre l'origine de l'explosion de la navette Challenger, suite au décollage. La science a un impact sur la société, et il nous rejoint tous.

Formations & carrières



Quand nombre de jeunes étudiants envisagent une carrière en sciences, cette dernière évoque des images de blouses blanches et de laboratoires. Nous espérons que ce livret aura réussi à montrer que les neurosciences présentent de nombreux aspects et que la recherche sur le cerveau concerne la vie des gens de maintes façons. Du laboratoire à l'hôpital et à de nombreuses autres carrières, il y a une vaste étendue de possibilités dans ce domaine.

Etudes universitaires en neurosciences

De nombreuses universités offrent des masters en neurosciences qui peuvent être professionnels ou de recherche. Dans ce dernier cas il peut être suivi d'un doctorat. Le master marque souvent le début d'une spécialisation après l'obtention d'une licence en biologie, physiologie, pharmacologie ou psychologie. Des connaissances en génétique et en biologie moléculaire sont aussi appréciées.

Cependant, d'autres filières, telles que les écoles d'ingénieurs et les grandes écoles permettent d'étudier les sciences. Des passerelles existent entre elles. Vous trouverez des informations sur les cours de neurosciences et les conditions d'inscription dans les pages internet des universités francophones.

Médecine

En France, les études de médecine reposent sur un tronc commun de 6 années dans une Unité de formation de recherche (UFR) de médecine. La spécialisation dans des domaines tels que la neurologie, la neurochirurgie, la psychiatrie et la radiologie nécessite trois années supplémentaires. Cependant il est possible de faire des stages de recherches en neurosciences au cours des études. La compétition pour entrer dans une UFR de médecine est considérable, mais les récompenses d'une carrière en médecine le sont aussi.

"Le privilège d'un travail universitaire est la liberté intellectuelle. Aucun jour n'est identique à un autre. Chaque jour vous apprenez quelque chose de nouveau, chaque jour vous êtes sollicité et appelé à relever de nouveaux défis."

Maria Fitzgerald, Professeur à l'Université de Londres.

"L'attrait était, est toujours, la perspective de trouver, d'être agréablement surpris par des découvertes, et les petites avancées de l'aperçu qui en résultent"

Richard Ribchester, neurophysiologiste à l'Université d'Edinburgh

Olivier Brock,
doctorant en neurosciences à
l'Université de Liège.



"Passionné par les sciences de la vie, depuis mes humanités, j'ai réalisé une licence en sciences biologiques. Ma grande curiosité envers le monde animal m'a amené à étudier l'influence des hormones du stress sur le comportement des animaux marins en captivité. Je réalise actuellement une thèse de doctorat au sein du Service de neuroendocrinologie du comportement à l'Université de Liège sur la contribution des oestrogènes au développement du cerveau de rongeurs. L'interdépendance des relations hormones-cerveau-comportement, est fascinante, même chez des animaux aussi petits que les rongeurs."

Lois Miraucourt,
postdoctorant
à l'Université de Bordeaux



"Mon attrait pour la recherche scientifique s'est progressivement développé au cours de mes études de biologie à l'Université de Bordeaux. Il m'a poussé à enrichir mon expérience à l'étranger, au sein de l'Institut de biologie moléculaire de Cracovie. De retour en France, j'ai entrepris une thèse de neurosciences à l'Université de Clermont-Ferrand sur les mécanismes nerveux de la douleur. J'ai alors pris conscience de l'importance des interactions entre recherche fondamentale et recherche clinique. Je travaille actuellement à l'Institut de Neurosciences François Magendie (Bordeaux) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) sur les mécanismes des douleurs cancéreuses, avec l'espoir de contribuer à soulager la souffrance humaine."



Industrie (industrie pharmaceutique)

On découvre et développe constamment de nouveaux médicaments dont le cerveau est une cible critique. Non seulement les compagnies pharmaceutiques subventionnent les instituts de recherche universitaires ou publics, mais elles dirigent aussi leurs propres recherches. Plusieurs d'entre elles coopèrent avec les universités et offrent des stages permettant d'acquérir une expérience du travail en laboratoire. Elles apprécient et emploient les diplômés de diverses sciences biomédicales, dont les neurosciences, particulièrement s'ils possèdent une expérience en laboratoire.

Recherche en neurosciences

Les possibilités de recherches sont innombrables. Elles recouvrent des domaines aussi variés que l'imagerie cérébrale, les études comportementales, la neurophysiologie et la recherche en génétique moléculaire. Les chercheurs universitaires encouragent les étudiants enthousiastes dans les études qui leur conviennent.

Industrie informatique

Habituellement, on ne pense pas aux neurosciences en choisissant une carrière en informatique ou dans l'industrie des technologies de l'information. Cependant, comme nous l'avons vu dans ce livret, les technologies de l'information, à l'image des processus cérébraux, est en plein essor. En symbiose, elles permettent et bénéficient de l'élargissement de la "toile" (le *World Wide Web*). On s'intéresse de plus en plus aux applications non-médicales des sciences du cerveau.

Enseignement scolaire

Les neurosciences ne sont pas enseignées en tant que telles à l'école. Cependant en France les diplômés d'un master avec spécialisation en neurosciences peuvent tenter le Capes, qui leur permettra d'enseigner dans les collèges et les lycées. Une formation en neurosciences et en enseignement permet généralement d'accéder à l'enseignement des sciences, et confère le bénéfice inestimable d'une rigueur scientifique.



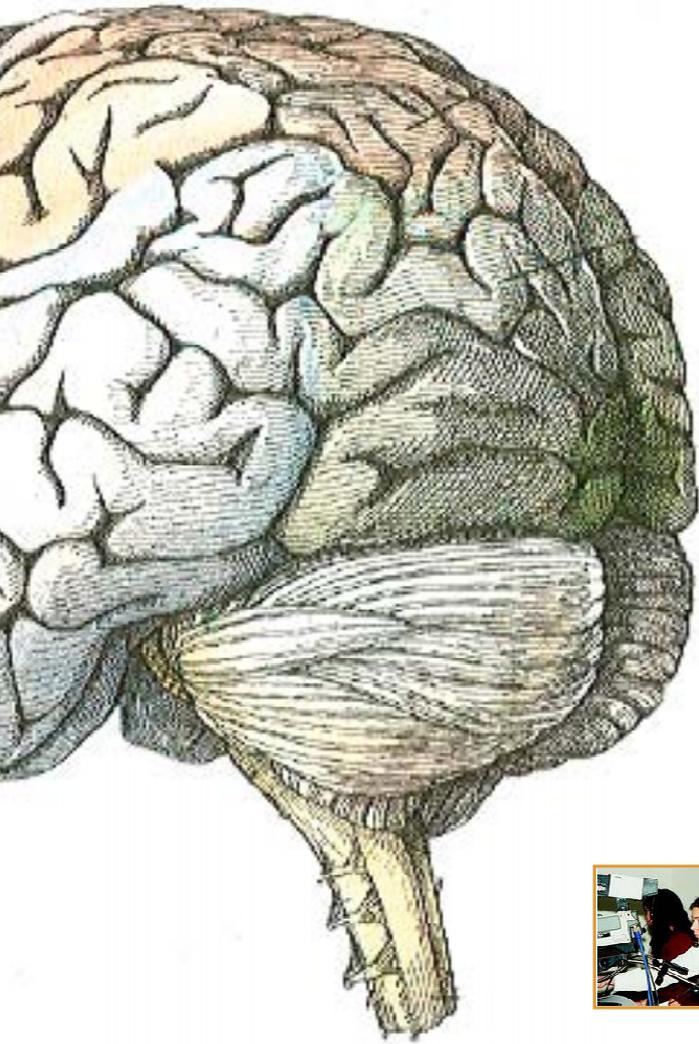
Science et média

Presse, radio ou télévision, une carrière dans les médias est exigeante et la concurrence est grande. Cependant il est possible d'entrer dans la communication des sciences. Les sciences progressent continuellement et on doit faire part des nouvelles découvertes dans l'intérêt de l'éducation et du public. Les travaux en neurosciences n'y font pas exception. L'intérêt social est énorme, bien reconnu par les médias, et les dernières découvertes peuvent avoir un impact. Une bonne connaissance scientifique et une compréhension de la recherche, acquises lors d'études universitaires, facilitent la communication de découvertes complexes aux autres scientifiques et au public.



Science et art

L'une n'exclue pas l'autre. Les dessins qui captent l'imagination sont cruciaux afin de présenter les sciences à un large auditoire. Les musées, les galeries, les médias, et d'autres organisations encouragent et financent la collaboration créative et expérimentale entre scientifiques et artistes.



Remerciements

Nous souhaitons remercier les nombreuses personnes généreusement impliquées à la production de ce livret. Nous croyons que la liste suivante est complète, sans quoi nous prions les personnes concernées, non moins importantes, de bien vouloir nous excuser. Des bandes dessinées nous remercions Maddelena Miele et Robert Filipkowski; des illustrations de la frontispice, Peter Brophy, Beverley Clark, Michael Hausser, David Linden et Richard Ribchester; du verso de la frontispice, Peter Somogyi, Elaine Snell et Lisa Cokayne-Naylor; du chapitre 1 (Le système nerveux), Marina Bentivoglio, Nobel Forum; du chapitre 2 (Neurones et potentiels d'action), Tobias Bonhoeffer, Peter Brophy, Eric Kandel, Nobel Forum; du chapitre 3 (Messagers chimiques), Marianne Fillenz; du chapitre 4 (Le cerveau et la drogue), Leslie Iversen; du chapitre 5 (Le toucher et la douleur), Susan Fleetwood-Walker, Han Jiesheng et Donald Price; du chapitre 6 (La vision), Colin Blakemore, Andy Doherty, Bill Newsome et Andrew Parker; du chapitre 7 (Le mouvement), Beverley Clark, Tom Gillingwater, Michael Hausser, Chris Miall, Richard Ribchester et Wolfram Schultz; du chapitre 8 (Le développement du système nerveux), Andrew Lumsden; du chapitre 9 (Dyslexie), John Stein; du chapitre 10 (Plasticité), Graham Collingridge, Andrew Doherty et Kathy Sykes; du chapitre 11 (Apprentissage et mémoire), Ted Berger, Livia de Hoz, Graham Hitch, Eleanor Maguire, Andrew Doherty, Leslie Ungerleider et Fareneh Vargha-Khadem; du chapitre 12 (Le stress), Jonathan Seckl; du chapitre 13 (Le cerveau et le système immunitaire), Nancy Rothwell; du chapitre 14 (Le sommeil), Anthony Harmar; du chapitre 15 (L'imagerie cérébrale), Mark Bastin, Richard Frackowiak, Nikos Logothetis, Eleanor Maguire, Lindsay Murray, Elisabeth Rounis et Semir Zeki; du chapitre 16 (Réseaux neuronaux et intelligence artificielle), Rodney Douglas, Gerry Edelman, Jeff Krichmar et Kevan Martin; du chapitre 17 (Les troubles du cerveau), Malcolm Macleod, Eve Johnstone, Walter Muir, David Porteous et Ian Reid; du chapitre 18 (La neuroéthique), Colin Blakemore, Kenneth Boyd, Stephen Rose et William Saffire; et du chapitre 19 (Formations & carrières) Yvonne Allen (BNA) et Victoria Gill.

Pour la page suivante, nous remercions Eric Kandel (citation d'Hippocrate) et Richard Morris.

Pour la dernière page, nous remercions Jennifer Altman, David Concar et Spike Gerrell.

La *British Neuroscience Association* (BNA) est une organisation à but non-lucratif, enregistrée au numéro d'organisation caritative 264450.

Le coordonnateur de la traduction internationale est le Dr. Duncan Banks (d.banks@open.ac.uk), de la *Open University* en Grande-Bretagne (responsable du site web de la BNA).

Lectures supplémentaires

Voici quelques références parmi tant d'ouvrages fascinants sur la science et les neurosciences:



V-S Ramachandran, Sandra Blakeslee, **Le fantôme intérieur**, éd. Odile Jacob
(Broché - 23 octobre 2002) ISBN-10: 2738111912

En véritable Sherlock Holmes des neurosciences, V. S. Ramachandran raconte les cas les plus étonnants de patients atteints de troubles neurologiques graves qui nous renseignent sur la nature humaine et le fonctionnement de l'esprit.



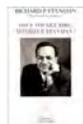
Oliver Sacks, **L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau**, éd. Seuil
(Poche - 2 mars 1992) ISBN-10: 2020146304

Oliver Sacks décrit dans ce livre les affections les plus bizarres, celles qui atteignent un homme non seulement dans son corps, mais dans sa personnalité la plus intime et dans l'image qu'il a de lui-même.



Jean-Dominique Bauby, **Le Scaphandre et le Papillon**, éd. Robert Laffont
(Broché - 24 mai 2007) ISBN-10: 2221109740

À la suite d'un AVC massif, Jean-Dominique Bauby, se réveille aphasique et tétraplégique. Alors que sa conscience et ses facultés intellectuelles restent intactes, il se retrouve enfermé dans ce qu'il va considérer comme son scaphandre avec pour seul moyen de communication le mouvement de sa paupière droite qui libère son esprit-papillon.



Richard P. Feynman, **Vous voulez rire, Monsieur Feynman!**, éd. Odile Jacob
(Broché, février 2000) ISBN-10: 2738107710

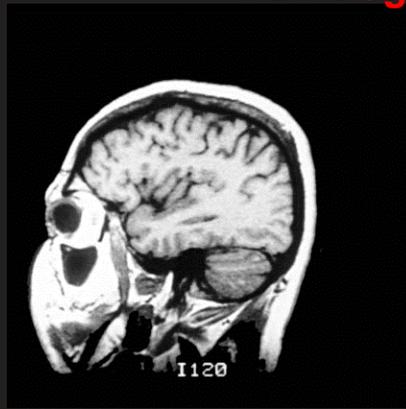
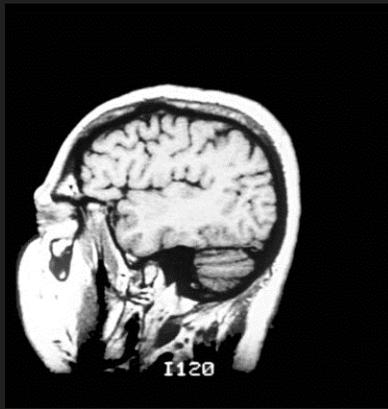
Physicien, joueur de bongo, et poly-mathématicien, Feynman est le héros de tous jeunes scientifiques.



Nancy Rothwell, **Who Wants to Be a Scientist?: Choosing Science as a Career**

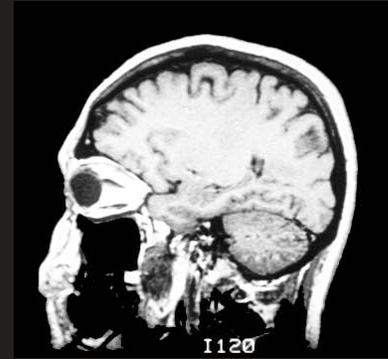
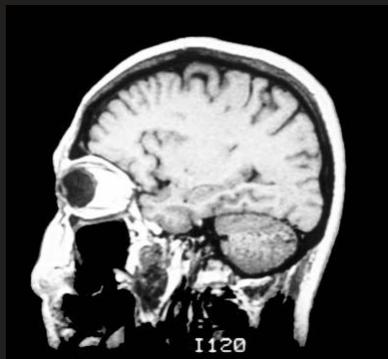
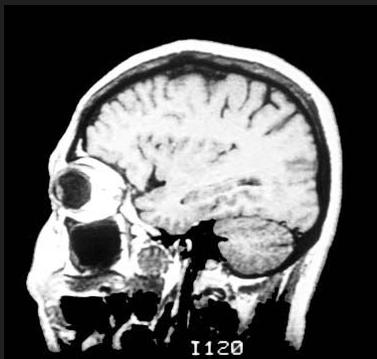
Smudge (Illustrateur), éd. Cambridge University Press
(Broché - 19 septembre 2002) ISBN: 0521520924

Conseils pratiques au choix d'une carrière scientifique.



"L'Homme doit savoir que ses plaisirs, joies, rires et gestes,
aussi ses peines, souffrances, griefs et peurs,
proviennent tous du cerveau et seulement du cerveau.
Par lui nous pensons, voyons, entendons,
différencions la beauté de la laideur,
le bien du mal,
l'agréable du désagréable."

Hippocrate - 5ième siècle A.D.



Apport financier

Ce projet a été financé par la *British Neuroscience Association*, le *Neurology & GI Centre of Excellence for Drug Discovery*, *GlaxoSmithKline* et le *Centre for Neuroscience of the University of Edinburgh*. Les auteurs les remercient de cette aide généreuse.



LE CORTEX CÉRÉBRAL

Une fine couche de neurones qui organise la conscience. Elle recueille l'information et génère des plans d'action. Si on redressait ses plis au fer à repasser, elle couvrirait la surface d'une cour de tennis.



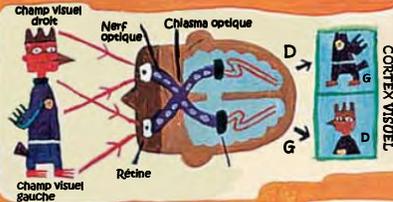
DANS LE CERVEAU

VISION

Les cellules photosensibles de la rétine envoient leurs signaux du fond de l'œil, puis dans le nerf optique, qui les achemine à l'arrière du cerveau, où ils sont traités par le cortex visuel primaire.

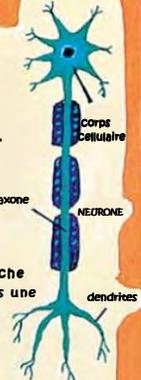
Le système visuel construit l'image de l'oiseau en traitant les renseignements de sa forme, sa couleur et sa profondeur dans différents réseaux.

Le cerveau possède un quatrième réseau qui traite les signaux d'objets en mouvement.



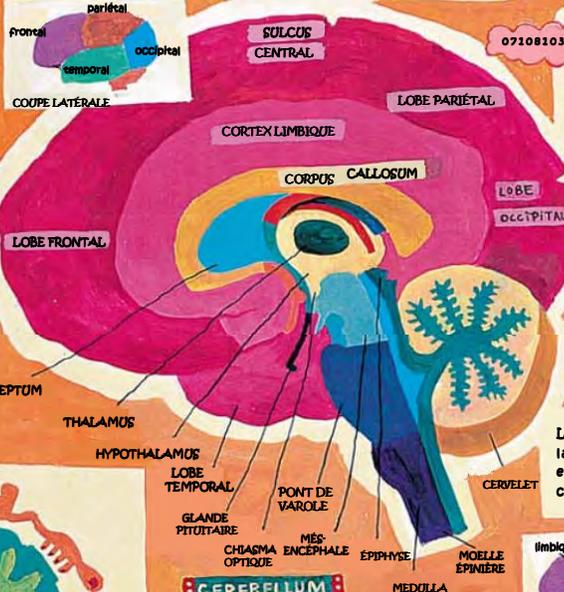
CELLULES ET SYNAPSES

Le cerveau humain contient à peu près 10¹¹ neurones, plus nombreux que les étoiles de la voie lactée, qui par leurs circuits peuvent recevoir et traiter de l'information. Les cellules gliales supportent les neurones et "collent" le tout. La plupart des neurones reçoivent leurs signaux de dendrites arborescentes. Et ils envoient des signaux électriques le long de leur axone dont le bout relâche ensuite des neurotransmetteurs, dans une petite fente qui les sépare du prochain neurone: la fente synaptique, ou synapse. Différents neurotransmetteurs ont chacun leur mode d'action. La plupart des médicaments du cerveau agissent en bloquant ou en amplifiant l'action des neurotransmetteurs.



CORTEX SOMATOSENSORIEL

Il traite les sensations de douleur et du touché. "L'homunculus", ou petit homme, représente l'amplitude des sensations du touché, soit la sensibilité, selon les différentes parties du corps.



MÉMOIRE



La mémoire rassemble talents, faits, événements, visages et aptitudes. Il semble que chacune des ces formes se trouve dans différentes régions du cerveau.

La **mémoire de travail** recueille les données éphémères mais nécessaires à l'accomplissement de tâches complexes, telles la construction d'une phrase. Les lobes frontaux en sont indispensables.

La **mémoire déclarative** rassemble le langage, les notions de notre environnement, notre passé... et notre capacité mathématique. Pour cela, elle requiert l'hippocampe (et autres corps limbiques). Cependant, elle recueille les faits grâce au cortex.

CEREBELLUM

Il ajuste les signaux moteurs afin de contrôler nos mouvements et notre posture. Il s'implique dans le mouvement oculaire, le mouvement de nos membres et le développement de notre motricité.

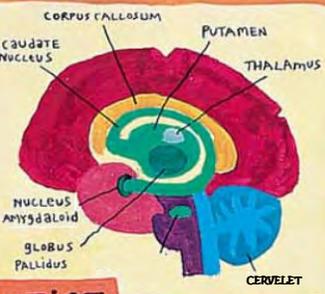
MOUVEMENT

Le cortex moteur planifie nos mouvements. Il communique avec le cervelet pour ajuster notre fine motricité, et aussi avec les mystérieux noyaux gris centraux. Nous les soupçonnons, entre autres choses, d'ordonner la séquence de nos mouvements.

Le tronc cérébral combine les signaux de la peau, des muscles, de l'oreille interne et des yeux, afin de maintenir la posture. Le cortex moteur coordonne le tout.

NOYAUX GRIS CENTRAUX

Nous comprenons toujours mal ces noyaux aux connexions multiples avec le système limbique et le cortex. Il comprend les la coordination de réactions motrices complexes, et le sentiment de bien-être du cerveau.



ADAPTATION DE "THE SECRET LIFE OF THE BRAIN" PUBLIÉ PAR :-

NEW SCIENTIST.

SPIKE GERRELL.