

ÉTUDE COMPARATIVE DES CONSÉQUENCES DE LA PRIVATION SENSORIELLE CHEZ TOUTES LES ESPÈCES

ILLUSTRATION PAR LE SYNDROME DE PRIVATION SENSORIELLE CHEZ LE CHIEN

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2005
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Elodie, Jeanne TALLET

Née, le 29 mai 1979 à PAU (Pyrénées-Atlantiques)

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Roland DARRÉ**

JURY

PRESIDENT :

M. Pierre MORON

Professeur Emérite de l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Roland DARRÉ

M. Hervé LEFEBVRE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

NOM : TALLET

PRENOM : Elodie

TITRE :

- I- Etude comparative des conséquences de la privation sensorielle chez toutes les espèces.
- II- Illustration par le syndrome de privation sensorielle chez le chien.

RESUME :

La privation sensorielle, qui correspond à une expérience sensorielle déficitaire au cours d'une période clé de développement, regroupe en fait plusieurs entités : la privation « fonctionnelle », c'est à dire limitée à un seul sens, et la privation « environnementale », c'est à dire touchant l'ensemble des sens et pouvant même atteindre le domaine affectif et social. L'étude en laboratoire de la privation d'un sens précis, essentiellement privation visuelle et tactile, sur les Rongeurs, Chats et Primates, décrit les mécanismes moléculaires qui sous tendent les effets structuraux et fonctionnels d'un déficit de stimuli sur le cerveau et le comportement. Les observations de différents animaux de compagnie, de rente ou de zoos soumis à un environnement appauvri, ainsi que les études menées chez l'Homme, permettent de visualiser concrètement les répercussions des altérations neuronales et hormonales de la privation sensorielle sur les aspects cognitifs et les différents états comportementaux, et font le lien entre les différents niveaux de l'organisme altérés par le manque d'expérience, expliquant ainsi le syndrome de privation sensorielle que l'on peut visualiser en clinique chez le chien. Si ces effets ne sont palpables que lorsqu'ils interviennent au cours d'une période de grande réceptivité, appelée période sensible, ils apparaissent de façon très similaire chez l'ensemble des espèces étudiées et soulignent un mécanisme commun de la privation sensorielle, démontrant ainsi le rôle capital de l'environnement dans le développement du jeune animal.

MOTS-CLES :

Privation sensorielle – Conséquences – Différentes espèces – Syndrome de privation sensorielle.

LAST NAME : TALLET

FIRST NAME : Elodie

TITLE :

- I- Comparative study of the consequences of the sensory deprivation at all the species.
- II- Illustration by the syndrom of sensory deprivation in the dog.

ABSTRACT :

The sensory deprivation, which corresponds concretely to an overdrawn experiment for one key period of the development, gathers in fact several entities : the functional deprivation, i.e. limited to one only sense, and the environmental deprivation, i.e. concerning the whole of the senses and being able even to reach the emotional and social field. The study in laboratory of the deprivation of a precise sense, primarily visual and tactile deprivation, on the Rodents, Cats and Primates, described the molecular mechanisms which under tighten the structural and functional effects of a lack of stimuli on the brain and the behavior. Observations of the zoo or revenue, pets in an impoverished environment and study undertaken at the man, make it possible to visualize neuronal and hormonal deteriorations of the sensory deprivation on the cognitive aspects and the various behavioral states, and establish the link between the various levels of the organism reached by the lack of stimuli, thus explaining the syndrom of sensory deprivation which one can visualize in private clinic in the dog. If these effects are expressed only when the deprivation intervenes during one period of great receptivity, called critical period, they appear in a similar way at the unit of the studied species and underline a common mechanism of the sensory deprivation, thus showing the capital role of the environment in the development of the young animal.

KEY-WORDS :

Sensory deprivation – Consequences – Various species – Syndrom of sensory deprivation.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	P. DESNOYERS
Directeurs honoraires.....	: M.	R. FLORIO
	M.	J. FERNEY
	M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	: M.	A. BRIZARD
	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	D. GRIESS
	M.	J. CHANTAL
	M.	J.-F. GUELF
	M.	M. ECKHOUTTE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEUR ASSOCIE

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRE DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du bétail*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la reproduction*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
Mme **PRYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRE DE CONFERENCES CONTRACTUELS

M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
N. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*
M. **LEON Olivier**, *Elevage et santé en productions avicoles et porcines*

MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre MORON

Professeur Emérite des Universités

Praticien hospitalier

Psychiatrie et psychologie médicale

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur Roland DARRE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Productions animales

Pour avoir accepté de me suivre dans ce travail et avoir cru en ma motivation et ma force de caractère malgré l'ampleur du sujet.

Sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie et thérapeutique

Pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

Remerciements

A tout ceux, et toutes celles, qui m'ont soutenue et aidée à avancer, de quelque façon que ce soit, durant toutes ces longues années d'étude... Et même aux autres, qui ont tenté de me décourager, ou n'ont rien fait pour m'aider, et qui, au bilan, n'ont fait que renforcer mon envie de leur prouver ce qu'ils refusaient de m'accorder...

A mes parents, bien sûr, pour leur confiance en moi et leur aide continue, pour m'avoir toujours permis de vivre dans les meilleures conditions possibles, sans avoir à me soucier des détails financiers, et pour l'imagination dont ils ont fait preuve pour me remonter le moral parfois un peu bas... A ma mère, pour tout, et le reste... Pour ce que je suis, ce que je deviens, mes joies, mes bonheurs... Et à mon père, pour m'avoir donné envie de lui prouver qu'il pouvait être fier de moi...

A mes grand-parents, évidemment ! Pour leur soutien financier, eux aussi, pour m'avoir permis de réaliser mon rêve canadien et d'avancer dans mes études avec quiétude... Mais aussi pour leur présence, tellement nécessaire, vitale à mon équilibre et à mon bonheur... c'est peut-être à eux que je dédie tout particulièrement cette thèse, pour avoir fait de moi ce que je suis et pour m'avoir permis de réaliser mes ambitions... Où serais-je sans les œufs à la coque, les robes à l'envers, Mazerolles et les « badiboum badiboum » ? Que serais-je devenue si j'étais allée moisir en maternelle au lieu de vadrouiller dans le potager avec Papi ? ... Je vous aime.

A ma famille, ma chère sœur, mon cher frère, à qui je dois ma résistance et ma volonté légendaire... S'ils ne m'avaient pas tant persécutée quand j'étais petite, peut-être n'en serais-je pas là ! Un petit clin d'œil à Nicolas, qui m'a motivée pour aller toujours plus loin, pour prouver que je pouvais faire mieux qu'un petit cursus d'ingénieur !

A ma tante, pour son soutien épistolaire, financier, alimentaire, et mental, du temps où je dépérissais dans mon petit appartement bordelais...

A tous ces professeurs qui m'ont motivée, m'ont donné l'envie d'avancer et d'y croire... Et tant pis pour les autres, dont je doute de la vocation professionnelle...

A mon tuteur, à Nicolas Massal, Sylvie Lenain et les autres vétérinaires comportementalistes qui ont répondu présent à ma demande d'aide...

Aux différents chercheurs du monde entier qui ont favorablement répondu à ma recherche de textes ou de renseignements.

A tous mes ami(e)s, dont la présence a été complètement essentielle tout au long de ces années, avec qui j'ai vécu toutes ces galères, mais aussi ces moments de fou-rires hautement nécessaires... Pour ces délires au fond de l'amphi, tellement utiles pour relativiser... Pour cette amitié sans laquelle je n'aurais sans doute pas pu avancer, sans laquelle j'aurais peut-être renoncé... A Emilie, pour sa présence à mes côtés devant les carbones pentavalents de M. Arnaud, à A2, pour tout ce qu'elle m'a apporté durant ces cinq années, Greg, Flo, Mag, JD, Rémi... et les autres... Et puis, à Vincent, malgré tout, pour sa présence tout au long de ma difficile période bordelaise, pour son abnégation et son soutien à toute heure du jour et de la nuit, pour ses réponses systématiques à mes appels en urgence, ses arrivées à Bordeaux St Jean à la moindre de mes larmes, et sa petite salade le jour de mon concours à Gradignan...

A ma Truffe, forcément, complètement incontournable, même... Ma coloc', mon soutien, mon coach sportif et mental... Pour tout ce qu'elle m'apporte, au quotidien, cette force et cet équilibre qu'elle me donne... Comment aurais-je fait, dans mes moments de ras le bol, sans ses oreilles ?!

A Minnie, dont la présence précoce, au cours de ma période sensible, m'a donné l'envie de consacrer ma vie aux animaux... A Cachou, Titouf, Tagada et Malabar... Et Nouille, pour sa grosse tête baveuse posée sur mes genoux lors de la rédaction laborieuse de cette thèse ! Et à tous les animaux, en général, qui ont suscité ma vocation et m'ont parfois appris plus que des Hommes...

A mon Dgé, enfin, sans qui je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui... Pour sa simple présence, indispensable, pour son aide sur mes PDF, pour tous ces paquets de bonbons me permettant de maintenir une glycémie mise à mal par mes réflexions sur la privation sensorielle, et pour sa façon bien à lui de me secouer et de me faire avancer, coûte que coûte, en me faisant promettre ses 40000 euros (ou dollars ?), et en me donnant la motivation de voir plus loin...

Sommaire

<i>Introduction</i>	9
I) Principaux modèles expérimentaux de privation sensorielle	12
1) Privation visuelle monoculaire et binoculaire	12
1. Privation par suture des paupières.....	12
A/ La privation monoculaire par suture unilatérale des paupières	12
CONSEQUENCES NEURONALES	13
a) Conséquences physiologiques corticales : distribution de dominance oculaire et propriétés des champs récepteurs.....	13
b) Conséquences anatomiques corticales : taille des domaines corticaux relatifs aux deux yeux et morphologie dendritique.....	17
c) Conséquences sur les connexions géniculo-corticales : distribution des afférences du noyau géniculé latéral sur le cortex visuel.....	19
d) Conséquences sur le noyau géniculé latéral	22
e) Conséquences intra corticales.....	24
f) Conséquences sur la rétine	24
CONSEQUENCES COMPORTEMENTALES	24
a) Présentation de l'étude	24
b) Résultats	25
B/ La privation binoculaire par suture bilatérale des paupières	26
a) Conséquences physiologiques corticales : réponse cellulaire et propriétés des champs récepteurs.....	26
b) Conséquences sur les afférences géniculo-corticales	29
c) Conséquences sur le noyau géniculé latéral	29
d) Conséquences sur les connexions intra-corticales.....	29
C/ Mécanismes de l'action de la privation monoculaire sur les voies visuelles.....	31
a) Perte ou suppression des signaux : mécanisme anatomique ou fonctionnel ?	31
b) Modulation de la force de transmission synaptique : activité neuronale et adaptation synaptique	34
c) Plasticité hétérosynaptique : compétition binoculaire entre les afférences des deux yeux	37
d) Plasticité homosynaptique : potentialisation et dépression à long terme.....	42
e) Balance entre les circuits inhibiteurs et excitateurs	47
f) Activité neuronale spontanée et induite par l'expérience	51
g) Modulation de la plasticité par les neurotransmetteurs.....	52
2. Privation par élevage à l'obscurité.....	54
A/ Conséquences anatomiques et fonctionnelles d'une privation totale	54
a) Conséquences physiologiques corticales : dominance oculaire et propriétés des champs récepteurs.....	54
b) Conséquences sur la connectique intra corticale	56
c) Conséquences sur le noyau géniculé latéral	57
d) Conséquences sur la rétine	57
e) Conséquences sur le système oculo moteur.....	58
f) Conséquences sur la structure vasculaire corticale.....	59
g) Conséquences sur la plasticité corticale	60
B/ Mécanismes de l'action de la privation totale	63
a) Prolongation de la plasticité corticale : acteurs et mécanismes	63
b) Interaction avec les systèmes de neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs	66
c) Interaction avec les neurotrophines	67
d) Interaction entre les facteurs endogènes et l'activité exogène pour la mise en place des cartes corticales	69
2) Privation tactile	71
1. Conséquences d'une privation tactile.....	72
A/ Conséquences neuronales physiologiques.....	72
a) Réponse des cellules corticales.....	72
b) Activité neuronale	72
c) Organisation fonctionnelle et anatomique du cortex somesthésique.....	73
d) Réglage des cartes corticales	73

B/ Conséquences neuronales anatomiques.....	74
a) Connexions thalamo-corticales et intra corticales	74
b) Domaines corticaux relatifs aux territoires cutanés privés ou intacts.....	74
c) Caractéristiques morphologiques : structure des champs récepteurs, épines dendritiques et densité synaptique.....	75
d) Contacts synaptiques	77
C/ Conséquences comportementales	78
D/ Conséquences sur les voies somesthésiques en amont du cortex.....	79
2. Mécanismes d'action de la privation tactile.....	79
A/ La dynamique post synaptique et la réorganisation corticale.....	79
B/ Perte de signal ou compétition entre les deux yeux ?.....	81
a) Intervention concomitante des mécanismes homo et hétérosynaptiques.....	81
b) La théorie de Bienenstock-Cooper-Munroe	83
C/ Les acteurs moléculaires de la plasticité.....	83
a) Importance des récepteurs NMDA	83
b) Importance des voies GABA.....	84
c) Importance d'Egr1.....	85
d) Importance de CaMKII.....	85
3) Privation auditive.....	87
1. Modifications neuronales lors d'une surdité congénitale.....	87
2. Interaction entre la génétique et les mécanismes dépendants de l'expérience.....	88
3. Plasticité adaptative anatomique et fonctionnelle.....	88
II) Concept de période sensible	91
1) Démonstration : existence d'une période de sensibilité extrême.....	92
1. Preuves comportementales.....	92
2. Preuves physiologiques.....	93
A/ Dans le système visuel	93
B/ Dans le système somesthésique.....	94
C/ Dans le système auditif.....	94
D/ Dans le système gustatif/olfactif	95
2) Définitions.....	95
1. Définition cognitive.....	95
2. Définition comportementale.....	96
3. Définition « sensorielle ».....	97
4. Définition neuronale.....	98
5. Définition moléculaire.....	99
3) Déroulement.....	101
4) Facteurs de variation.....	101
1. Âge.....	101
2. Expérience.....	103
3. Système.....	103
4. Espèce et individu.....	104
5) Principes et déterminants moléculaires.....	104
1. Principes.....	104
2. Déterminants moléculaires.....	105
A/ Les récepteurs glutamatergiques NMDA	106
B/ Les neurotrophines	107
C/ Les circuits inhibiteurs.....	109
D/ L'équilibre excitation-inhibition	109
E/ Autres facteurs.....	110
III) La privation sensorielle globale et ses conséquences neuronales et métaboliques	111

1) Précisions et définitions préalables.....	111
1. Différents types de privations.....	111
A/ Privation sensorielle sensu stricto	111
B/ Privation sociale	112
C/ Privation locomotrice	112
D/ Privation affective	112
2. Privation sensorielle au sens large : définitions et limites.....	113
3. Environnement enrichi et environnement appauvri : définitions.....	114
2) Conséquences cérébrales et neuronales.....	115
1. Morphologie cérébrale.....	115
A/ Epaisseur corticale.....	115
B/ Poids cortical et cérébral.....	117
C/ Dimensions cérébrales.....	119
2. Densité et morphologie cellulaires.....	120
A/ Densité cellulaire.....	120
a) Densité cellulaire corticale	120
b) Densité cellulaire de l'hippocampe	121
B/ Morphologie neuronale.....	121
a) Taille neuronale	121
b) Morphologie axonale.....	122
c) Morphologie dendritique.....	123
3. Densité, morphologie et chimie synaptiques	131
A/ Densité synaptique	131
B/ Morphologie synaptique.....	131
a) Taille synaptique	131
b) Dimensions des composants pré et post synaptiques.....	131
C/ Transmission et plasticité synaptiques	132
a) Rôle de l'activité électrique neuronale dans l'efficacité synaptique.....	132
b) Mécanismes de conversion de l'activité électrique en changements synaptiques.....	133
c) Formation et élimination synaptiques.....	133
d) Rôle de la plasticité synaptique dans les processus cognitifs et comportementaux.....	134
4. Croissance et différenciation cellulaires.....	134
3) Conséquences métaboliques.....	135
1. Activités enzymatiques.....	136
2. Niveaux des hormones et neurotransmetteurs.....	137
A/ Régulation endocrinienne.....	137
a) Influence des conditions d'élevage.....	137
b) Influence du stress	140
B/ Régulation de la transmission nerveuse.....	143
a) Régulation de la libération des neurotransmetteurs.....	144
b) Régulation du flux calcique.....	145
3. Activité génique, transcription et expression protéique.....	145
A/ Activation génique	145
B/ Facteurs de transcription et expression protéique.....	146
IV) La privation sensorielle globale et ses conséquences cognitives et comportementales.....	149
1) Conséquences cognitives.....	149
1. Démonstration du rôle de l'environnement sur les processus cognitifs.....	150
A/ Environnement et apprentissage.....	150
B/ Environnement et consolidation des traces mnésiques.....	151
C/ Environnement et comportement exploratoire	151
D/ Conclusion.....	152
2. Apprentissage et mémoire : définitions et classification.....	153
A/ Définition	153
B/ Caractéristiques et facteurs d'influence de la mémoire.....	153

C/ Classification	154
3. Rôle de la PLT dans l'apprentissage : renforcement synaptique.....	155
A/ Mise en place du réseau synaptique formant le souvenir : modulation de l'efficacité synaptique.....	155
B/ Consolidation du souvenir : stabilisation des changements synaptiques et rôle de l'hippocampe.....	156
4. Rôle des réseaux neuronaux et dendritiques dans l'apprentissage : traces mnésiques.....	158
A/ Rôle des épines dendritiques	158
B/ Plasticité neuronale et traces mnésiques.....	158
5. Rôle des neurohormones dans l'apprentissage.....	160
A/ Intervention des mécanismes endocriniens dans les processus mnésiques	160
B/ Les neurohormones : médiateurs des effets de l'environnement.....	161
6. Rôle de l'émotion dans l'apprentissage.....	161
A/ Interaction de l'apprentissage et des émotions.....	161
a) Habituation/sensibilisation	161
b) Rôle de l'émotion sur l'apprentissage	162
c) Le médiateur du rôle de l'émotion sur l'apprentissage.....	163
B/ Intervention de l'environnement sur les émotions.....	163
7. Exemples de déficits d'apprentissage et de mémorisation sous l'influence d'une privation environnementale.....	164
2) Conséquences comportementales.....	166
1. Le développement comportemental et ses bases.....	166
A/ Déroulement.....	166
a) Période prénatale	166
b) Période néonatale.....	167
c) Période d'identification	167
d) Période de socialisation/domestication.....	167
e) Période d'homéostasie sensorielle.....	168
B/ Bases du développement comportemental.....	169
a) Développement neuronal et développement comportemental	169
b) Neurohormones et comportement	171
c) Environnement versus génétique ?	173
C/ Déterminants de l'équilibre comportemental	175
a) Processus essentiels.....	175
b) Facteurs de risque.....	177
2. Conséquences comportementales d'une privation environnementale.....	178
A/ Activité motrice et comportement exploratoire.....	178
a) Environnement et activité motrice.....	178
b) Environnement et comportement exploratoire	180
B/ Comportement social.....	185
a) Comportement social intra spécifique : communication et reproduction	185
b) Comportement social inter spécifique : communication et manipulation.....	187
C/ Elaboration des référentiels émotionnels/sensoriels et capacité adaptative.....	187
a) Habituation/sensibilisation, généralisation/anticipation : processus adaptatifs ou pathologiques ?	187
b) Définition du seuil émotionnel	188
c) Mise en place des référentiels sensoriels	189
d) Capacités discriminatives et adaptatives	189
D/ Phobies et comportements anxieux	190
a) Phobie ontogénique	191
b) Anxiété	191
c) Comportements anxieux (substitutifs, agressifs).....	194
d) Inhibition	197
E/ Capacité d'attachement.....	198
3. Conséquences pratiques : l'élevage des animaux en captivité et des animaux de rente.....	199
4. Schéma général.....	202

V)	<i>Parallèle et comparaison entre l'Homme et l'Animal</i>	204
1)	Parallèle du développement animal et humain	204
1.	Mise en évidence des facteurs nécessaires à un développement normal.....	204
2.	Traits communs du développement.....	205
A/	Interaction hérédité-environnement	205
B/	Existence d'une plasticité cérébrale	206
C/	Importance de l'activité électrique neuronale dans la plasticité	206
D/	Existence d'une période de grande sensibilité.....	207
E/	Prévention ou amélioration des troubles par l'enrichissement du milieu	207
3.	Importance de la relation mère-nouveau né dans le développement.....	208
A/	Chez l'animal	208
B/	Chez l'enfant	209
2)	Parallèle clinique de l'enfant et du chien	210
1.	Phobies.....	210
2.	Etats anxieux.....	211
3.	Dépression.....	211
3)	Parallèle de la pathogénie des troubles communs au chien et à l'enfant	211
1.	Pathogénie des troubles phobiques.....	212
2.	Pathogénie des troubles anxieux.....	212
3.	Pathogénie des états dépressifs.....	213
4)	Intérêt de la comparaison	213
1.	Les symptômes et les tableaux cliniques sont-ils comparables ?.....	213
A/	Comparaison des états phobiques de l'enfant et du stade phobique (stade 1 du syndrome de privation sensorielle) du chien	214
B/	Comparaison des états anxieux de l'enfant et de l'anxiété de privation du chien	214
C/	Comparaison des états dépressifs de l'enfant et de la dépression de privation du chien... ..	214
2.	L'éthiopathogénie est-elle comparable ? Le chien, modèle de l'homme ?.....	215
A/	Les phobies du chien peuvent-elles expliquer celles de l'enfant ?.....	215
B/	Etats anxieux chez l'enfant et syndrome de privation sensorielle stade 2 : apports réciproques ?	215
C/	Syndrome de privation sensorielle stade 3 : un guide pour la recherche chez l'enfant ? ..	216
5)	Une résilience canine ?	216
VI)	<i>Le syndrome de privation sensorielle : exemples chez le chien</i>	217
1)	Définition et description clinique	217
1.	Les différents stades cliniques.....	218
A/	Approche française.....	218
a)	Stade 1 phobique	218
b)	Stade 2 anxieux	219
c)	Stade 3 dépressif.....	219
B/	Le « kennel syndrom »	220
2.	Le polymorphisme clinique.....	221
2)	Cas clinique	221
Cas N°1	222	
Cas N°2.....	226	
Cas N°3.....	230	
Cas N°4.....	233	
Cas N°5.....	238	
	Conclusion	244
	Annexes	247
	Bibliographie	295

Pourquoi certains chiens ont-ils peur des coups de fusil ou du tonnerre ? Pourquoi certains sont-ils si peureux et inhibés lorsqu'on les descend dans une rue passante ? Pourquoi est-il quasiment impossible de capter l'attention de certains et de leur inculquer des apprentissages de base ? Pourquoi, enfin, d'autres peuvent être agressifs lorsqu'on les approche de trop près ?

C'est à ces questions pratiques que nous allons tenter de répondre par cet exposé ; il ne s'agit pas ici de se limiter à reprendre les principes classiques du comportement, déjà largement développés par des pontes tels que Patrick Pageat, Boris Cyrulnik ou Claude Béata. Il ne s'agit pas non plus d'exposer une nouvelle fois l'illustration canine de la privation sensorielle, et d'en rester à cette espèce, qui demeure l'une des plus étudiées cliniquement, pour essayer d'avancer dans la connaissance.

Il s'agit plutôt de comprendre ce qui se passe, en amont de ce que l'on peut observer cliniquement sur le comportement, dans la boîte noire que représentent le cerveau et ses méandres, au niveau neuronal, hormonal et physiologique : comment l'expérience est-elle susceptible d'agir sur l'organisme ?

Il s'agit également d'étendre cette étude à de nombreuses espèces, que ce soit les animaux de laboratoire (rongeurs, chat et primates), de compagnie (chiens, chats), de rente (porcs) ou de zoo (ours), les oiseaux, ou le plus intelligent des animaux, l'Homme, afin d'établir une dimension comparative : les Mammifères sont-ils tous soumis au même schéma, similaire à celui du chien ? Et le modèle animal peut-il être comparé à l'Homme ?

Robert définit le terme « privation » comme une « absence ou suppression de quelque chose, entraînant un dommage ou un déficit ».

De façon concrète, il y a privation lorsque l'expérience du jeune est déficitaire, c'est-à-dire lorsque ce dernier n'est confronté que de façon limitée aux stimuli et contraintes de son milieu lors de ses premiers mois de vie.

Etudier une privation au cours du développement du jeune, animal ou homme, revient à définir l'impact de diverses absences durant le jeune âge sur le développement ultérieur, et à décrire les dommages causés. Ces derniers se situent à différents niveaux de l'organisme et aboutissent à un certain nombre de symptômes identifiables cliniquement, qui définissent une entité pathologique appelée, chez le chien, « syndrome de privation ».

Dans notre cas, nous nous pencherons plus précisément sur la privation sensorielle, c'est-à-dire la suppression des signaux de l'environnement susceptibles de stimuler les organes sensoriels de l'animal, et ce pour les cinq sens.

Mais parler de « la » privation sensorielle ne représente que très mal les différents aspects du problème, il est plus exact d'étudier « les » privations. Il existe en effet deux types de privations sensorielles.

Premièrement, la privation fonctionnelle, ou spécifique d'un sens, à l'image de la célèbre privation oculaire de Hubel et Wiesel, consiste à interdire chez un animal l'utilisation de l'un de ses cinq sens, afin d'en étudier les conséquences au niveau neuronal et comportemental. Cette privation correspond aux études expérimentales, mais ne rejoint que peu les situations de la vie réelle.

Deuxièmement, la privation environnementale touche l'ensemble des cinq sens, et correspond à l'appauvrissement du milieu de vie de l'animal ou de l'être humain afin d'en supprimer les différents stimuli sensoriels, sociaux, affectifs et d'évaluer les répercussions physiologiques, neuronales, cognitives et comportementales.

Cette privation généralisée correspond à une situation proche de celle que l'on retrouve en clinique, chez des animaux élevés en isolement à la campagne ou en animalerie. Il faut alors bien noter que la privation sensorielle pure est, dans ces situations, indissociable des autres catégories de privations (sociale, affective, locomotrice...), puisqu'il est quasiment impossible d'imposer l'une sans générer les autres ; notre exposé, de ce fait, étudiera les répercussions globales d'un appauvrissement du milieu, sans faire la distinction entre les conséquences des différentes privations de façon séparée.

On voit donc que cette étude requiert une certaine rigueur dans les termes et beaucoup de précision quant à ce que l'on entend par ce terme générique de privation. La question de la privation soulève en effet plusieurs aspects : la nature de la privation, l'intensité de cette privation, sa durée et l'âge auquel elle a eu lieu.

Il est capital de souligner la notion temporelle dans le cadre de l'étude d'une privation : il nous faudra expliciter très précisément le moment du développement auquel intervient cette privation, afin de mieux comprendre le concept de période sensible, et la justification de l'extrême sensibilité des animaux durant une fenêtre temporelle bien définie. En effet, une grande part de l'expérience de l'animal est acquise pendant le développement : c'est donc une période de la vie du chien qu'il faut correctement surveiller et dont il faut maîtriser les paramètres.

Il peut sembler, d'après la multiplicité de directions que soulève ce simple terme de privation, que les conclusions soient difficiles à tirer du fait du peu de généralisation permise par cette étude. Cependant, que le lecteur se rassure, il existe une base commune à ces différents types de privations, que ce soit au niveau des mécanismes d'action ou au niveau des répercussions sur l'organisme.

La problématique de ce sujet repose sur l'établissement du lien entre les répercussions de la privation aux différents niveaux de l'organisme, et ce chez les différentes espèces, afin de mieux comprendre la cascade d'évènements susceptible d'expliquer les altérations comportementales.

On va voir que le déficit d'expériences et de stimuli se répercute avant tout au niveau de l'anatomie et de la fonction nerveuse, donc sur les grandes fonctions intégratives et adaptatives cérébrales, à l'origine des modifications comportementales directement observables. Le développement corporel s'accompagne de celui du système nerveux et le cerveau est l'organe maître de l'intégration des comportements. Comme le résume synthétiquement Cyrulnik (1991), « le cerveau s'atrophie lorsque l'animal est élevé en isolement sensoriel, et se développe au-delà de la moyenne dans un environnement d'hyperstimulation auditive, visuelle, affective, tactile... ».

Les billions de connexions entre les cellules nerveuses qui permettent au cerveau de gouverner le comportement de l'animal ne sont donc pas seulement guidées génétiquement : bien que nos gènes déterminent une large proportion des évènements du développement cérébral, la maturation appropriée des circuits neuronaux dépend en grande partie des stimuli provenant du monde extérieur. Par exemple, les comportements du chien dépendent en

moyenne à 20% de son hérédité et à 80% des apprentissages : c'est dire l'importance de l'expérience par rapport à la génétique.

La notion d'interface nature/culture, qui sous tend le problème des effets d'une privation, quelle qu'en soit la nature exacte, a été soulevée depuis longtemps, mais la mesure dans laquelle l'expérience sensorielle contribue à la maturation cérébrale, et les mécanismes par lesquels elle exerce ses effets sur les circuits immatures, sont loin d'être déterminés de façon définitive.

Le but de notre étude est donc de répondre aux questions suivantes : quelle est l'influence de l'expérience sur le développement de l'organisme animal et humain, c'est-à-dire à quels niveaux de l'organisme agit la privation sensorielle ? Quels sont ses effets anatomiques et fonctionnels ? Par quels mécanismes se produisent ces modifications dépendantes de la qualité et de la quantité des stimuli reçus au jeune âge ? Et quels sont les signes comportementaux directement identifiables en clinique ?

Nous allons donc voir tout d'abord les privations spécifiques d'un sens, avec les modèles expérimentaux animaux, qui nous permettront d'étudier les mécanismes fondamentaux des répercussions neuronales et les grands principes de l'action d'une privation sur l'organisme.

Nous nous pencherons ensuite sur l'aspect temporel de la privation, avec le concept de période sensible, en tentant de le justifier à différents niveaux (comportemental, neuronal, moléculaire...), et en tentant de comprendre quelles sont ses bases.

Nous aborderons ensuite la privation environnementale, par appauvrissement du milieu, intéressante car beaucoup plus proche de la situation clinique, et ses répercussions neuronales, physiologiques, cognitives et comportementales.

Enfin, dans un but d'illustration, nous étudierons rapidement le syndrome de privation sensorielle du chien et nous citerons quelques cas cliniques à titre d'exemple, pour resituer de façon concrète les conséquences d'une privation sensorielle.

I) Principaux modèles expérimentaux de privation sensorielle

Dans ce chapitre, nous allons étudier la privation fonctionnelle, c'est-à-dire spécifique d'un seul sens, principalement celui de la vision et de la somesthésie ; ce choix se justifie par la quantité de publications bien supérieures pour le domaine de la privation oculaire, en raison de la facilité de manipulation de l'environnement visuel. De plus, étant donné la similarité des mécanismes par lesquels opère la privation pour les différents sens, il ne m'a pas semblé nécessaire de tomber dans une analyse exhaustive de la littérature portant sur les cinq sens. Il est à noter l'absence quasi-totale de publications en ce qui concerne les sens « chimiques », c'est-à-dire le goût et l'olfaction.

Il s'agit de modèles expérimentaux, et non de situations réelles proches d'une privation sensorielle globale telle qu'on peut les trouver en clinique, ou privation environnementale. Ils vont nous permettre de voir en détail les mécanismes par lesquels les changements induits par une privation se mettent en place.

Vont être abordées la privation visuelle, avec la privation monoculaire (MD, pour « monocular deprivation »), la privation binoculaire (BD, pour « binocular deprivation »), l'élevage à l'obscurité (DR, pour « dark-rearing »), ceci chez plusieurs espèces (Carnivores, Primates et Rongeurs qui sont les modèles d'étude de laboratoire) et leurs différentes conséquences sur le système visuel seront données en regard de leurs différents mécanismes ; la privation tactile sera également vue avec les manipulations sur les vibrisses des Rongeurs, ainsi que quelques expériences de surdité uni ou bilatérale.

1) Privation visuelle : monoculaire et binoculaire

1. Privation par suture des paupières

A/ La privation monoculaire par suture unilatérale des paupières

La privation monoculaire est le modèle de privation le plus étudié en raison de son apport scientifique sur les mécanismes de fonctionnement normal des voies visuelles. Elle correspond à une altération de la vision binoculaire par absence de fusion entre les images de deux yeux : il s'agit donc d'une modification *qualitative* des patrons d'activité perçue par les yeux. Nous verrons que la privation binoculaire correspond en revanche à une atteinte d'avantage *quantitative* par la réduction de l'activité perçue par les yeux, et que l'élevage à l'obscurité se caractérise, lui, par une suppression totale de l'activité.

Voici les études qui démontrent les conséquences de la privation monoculaire sur les voies visuelles et les principaux changements qui en résultent.

CONSEQUENCES NEURONALES

a) Conséquences physiologiques corticales : distribution de dominance oculaire (DO) et propriétés des champs récepteurs

Les effets d'une MD précoce sur les propriétés de réponse des neurones corticaux sont sans doute les plus documentés et les moins controversés de toute la littérature sur la privation visuelle.

-) Distribution de dominance oculaire

Les premières expériences furent menées chez le Chat par Hubel et Wiesel (1970)¹.

La détermination de la dominance oculaire des cellules, c'est-à-dire la préférence pour l'un des 2 yeux, fait appel à un enregistrement par microélectrodes des cellules de la couche VI du cortex visuel.

L'étude porte sur des chatons âgés de 4 semaines dont l'œil droit est suturé à partir du 10^{ième} jour postnatal (P10) pendant des durées variées.

Les électrodes sont placées dans l'hémisphère gauche de l'aire 17 du cortex visuel.

Les résultats montrent une perte de la distribution classique des cellules en colonnes de dominance oculaire dans la couche VI, c'est-à-dire l'équilibre entre les cellules drivées par l'œil gauche et celles drivées par l'œil droit (Cf. Fig. 1A, histogrammes d'un Chat normal de 3-4 semaines) ; en effet, la grande majorité des cellules corticales sont guidées exclusivement par l'œil resté ouvert (Cf. Fig. 1B).

Pour la suture de P10 à P31, l'histogramme de dominance oculaire montre une nette dominance des cellules par l'œil ipsilatéral, c'est-à-dire le gauche (œil ouvert) ; de plus, les réponses de l'œil droit sont généralement plus faibles et fatiguent plus facilement que celles du gauche (Cf. Fig. 1B).

Pour la suture de P10 à P37, il existe un changement quasiment complet en faveur de l'œil gauche, avec seulement 2 cellules sur 54 drivées par l'œil privé (Cf. Fig. 1B).

Pour la suture de P10 à P75, le changement en faveur de l'œil resté ouvert est encore plus marqué (Cf. Fig. 1C).

On peut donc conclure que ces animaux privés durant les premières semaines de vie montrent une nette dominance oculaire des cellules corticales par l'œil non privé, ainsi qu'un déclin marqué dans le nombre de cellules guidées de façons binoculaire, surtout celles pour lesquelles les 2 yeux ont une contribution égale (groupes 3 à 5)¹.

Une autre étude des mêmes auteurs porte sur une durée plus longue (Hubel et Wiesel, 1963)² : les enregistrements sont réalisés sur cinq chatons soumis à une MD de l'âge de 1 semaine (moment d'ouverture des yeux) jusqu'à l'âge de 8-14 semaines.

La Figure 2 nous donne les résultats : très peu de cellules répondent à l'œil privé (groupe de dominance oculaire 1 à 6), de façon similaire à une MD plus courte. On note aussi des modifications des propriétés de réponse des champs récepteurs telles que la sélectivité et la binocularité, que nous verrons dans le paragraphe suivant.

Des études des mêmes auteurs chez le singe Macaque Rhésus (Hubel, Wiesel et Le Vay, 1977)³ ont donné des résultats similaires. Une suture des paupières de l'œil droit sur un singe de l'âge de 2 semaines à l'âge de 18 mois donne des enregistrements sur l'hémisphère gauche mettant en évidence une préférence de 71% des cellules pour l'œil non privé (Cf. Fig. 3).

Des études ont également été menées chez le Furet (Issa et al., 1999)⁴. Ces animaux sont privés de façon monoculaire depuis les premières semaines de vie, pendant des durées variables.

Les effets de la privation monoculaire sur la dominance oculaire sont résumés par la Figure 4A : les deux hémisphères (controlatéral et ipsilatéral à l'œil privé) sont dominés par l'œil ouvert.

On définit dans cette étude quelques outils de mesures plus précis des modifications induites par la MD :

- L'index de biais controlatéral (Contralateral Bias Index, CBI) mesure le degré auquel la population entière d'unités est dominée par l'œil controlatéral. Un CBI de 0 indique que la population d'unités mesurées est dominée par l'œil ipsilatéral, et un CBI de 1 indique que l'œil controlatéral domine cette population.

Le CBI évolue en fonction de l'âge (Cf. Fig. 4C) : pour une MD de 7j, le CBI varie d'une façon complémentaire dans les deux hémisphères ; au bilan, les deux hémisphères deviennent dominés par l'œil non privé.

Pour mesurer le degré de changement dans la dominance oculaire, il faut utiliser une différence entre les CBI de chaque hémisphère, car la MD produit un changement réciproque pour l'hémisphère controlatéral et ipsilatéral à l'œil privé.

- L'index de changement (Shift Index, SI) est défini par :

$$SI = CBI_{\text{ipsi}} - CBI_{\text{contra}}$$

dans lequel CBI_{ipsi} est le CBI de l'hémisphère ipsilatéral à l'œil privé et CBI_{contra} est le CBI de l'hémisphère controlatéral à l'œil privé.

Un SI de +1 signifie que les deux hémisphères sont entièrement dominés par l'œil non privé, alors qu'un SI de -1 signifie que les deux hémisphères sont entièrement dominés par l'œil privé. Un cerveau normal devrait avoir un SI de 0, étant donné que dans ce cas, les CBI sont normaux aussi.

Plus le SI est important, plus les effets de la MD sur la distribution de dominance oculaire sont marqués.

Le SI, comme le CBI, évolue en fonction de l'âge et en fonction de la durée de la MD (Cf. Fig. 4B) : pour les 3 séries de MD (2 jours, 7 jours et plus de 14 jours), le SI est maximal entre P35 et P58, que l'on définit comme une période de sensibilité particulière du cortex aux effets de la privation : la période critique.

Dans le cas de 9 animaux soumis à une MD pendant 2 semaines minimum, le SI dépend du début de la privation: si ce dernier se situe au 30ième jour postnatal (P30), le SI est évalué à 0.75 ± 0.10 , donc les réponses corticales sont basculées de façon importante en faveur de l'œil non privé (Cf. Fig. 4B). En général, l'hémisphère ipsilatéral à la privation devient quasiment entièrement dominé par l'œil non privé ($CBI_{\text{ipsilatéral}} = 0.99 \pm 0.01$), alors que l'hémisphère controlatéral conserve une petite quantité de signaux en provenance de l'œil privé ($CBI_{\text{controlatéral}} = 0.24 \pm 0.09$). Une privation plus tardive est beaucoup moins efficace dans le changement de dominance oculaire en faveur de l'œil resté ouvert.

On peut aussi différencier les effets d'une MD sur les segments binoculaire et monoculaire de l'aire 17 (Cf. Fig. 5).

Si le chaton est élevé avec une paupière suturée jusqu'à l'âge adulte, l'œil privé est alors capable de guider 5 à 10% des cellules du segment binoculaire de l'aire 17. Les effets de la MD sur le segment monoculaire de l'aire 17 sont moins sévères : 67% des cellules répondent à l'œil privé (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

-) Propriétés des champs récepteurs : binocularité, sélectivité à l'orientation et à la direction

Reprenons l'étude de Hubel et Wiesel sur le Chat (1970)¹, subissant une MD sur une période de 8 à 14 semaines ; en plus du changement marqué dans la préférence oculaire des cellules corticales vis-à-vis de l'œil ouvert, on note une altération dans la réponse et dans la sélectivité d'orientation des cellules relatives à l'œil privé. En effet, ces cellules manquent de sélectivité d'orientation normale, alors que les cellules dominées par l'œil non privé ont des champs récepteurs normaux sélectifs à l'orientation. Certaines cellules (N) ne répondent pas à la stimulation visuelle.

De plus, on retrouve également une différence entre les segments mono et binoculaires de l'aire 17 : dans le segment binoculaire, pour les 5 à 10% de cellules guidées par l'œil privé, les propriétés des champs récepteurs sont généralement anormales, avec un manque de sélectivité à la direction et à l'orientation, et des réponses faibles voire inconsistantes. Pour le segment monoculaire en revanche, environ la moitié des 67% de cellules répondant à la stimulation de l'œil privé semble avoir des champs récepteurs normaux, mais pour l'autre moitié, 1/3 de ces cellules ont des champs récepteurs diffus ou non spécifiques (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

Chez le Furet, Issa et al. (1999)⁴ ont évalué les effets de la MD sur l'orientation et les cartes de DO par l'imagerie des signaux corticaux intrinsèques. Les cartes corticales primaires des Furets privés de façon monoculaire correspondent aux études de MD chez le Chat, qui démontrent une perte de réponse importante ou un affaiblissement des réponses à la stimulation de l'œil privé, et une perte de la sélectivité à l'orientation du stimulus des neurones qui conservent une réponse à cet œil.

Il existe en fait des patches corticaux relatifs à l'œil privé, à l'intérieur desquels les cellules montrent une perte de spécificité dans leur réponse. En revanche, comme chez le Chat, les cellules dirigées par l'œil non privé conservent généralement leur sélectivité à l'orientation.

De plus, ces mêmes auteurs ont étudié les effets de la MD sur la binocularité : en partant du principe que la réduction dans la réponse à la stimulation de l'œil privé consécutive à une MD modifie nécessairement la binocularité des neurones, ils ont mesuré l'importance de la réponse monoculaire et binoculaire en calculant l'index de monocularité pour chaque hémisphère.

L'index monoculaire (Monocular Index, MI) est une mesure du degré auquel la population cellulaire est exclusivement monoculaire : plus l'index est grand, moins il y a de cellules qui répondent aux deux yeux. Le MI, comme le CBI et SI, évolue en fonction de l'âge et de la durée de la MD (Cf. Fig. 6B) : la série de 7 jours de MD (ligne épaisse sur le diagramme) et la série de 2 jours de MD (ligne fine sur le diagramme) mettent en évidence deux périodes pendant lesquelles la MD provoque une augmentation de la monocularité. La première période, qui s'étend de P35 à P60 environ, correspond à la période dite critique pendant laquelle les changements dans le CBI sont accompagnés d'une augmentation dans le MI. La seconde période, débutant autour de P70 et s'étendant jusqu'à l'âge adulte, est caractérisée par une augmentation du MI sans changement dans le CBI.

Une MD réalisée pendant la période critique est donc responsable d'une nette augmentation de la monocularité (MI) comparé à la normale, associée à des changements dans la dominance oculaire avec une augmentation concomitante du SI.

Une MD réalisée après la période critique provoque également une nette augmentation de la monocularité, mais sans changements de dominance oculaire associés : la fraction de cellules dominées de façon monoculaire est supérieure à la normale, mais les deux yeux sont représentés de façon égale dans les deux hémisphères. Ce patron est similaire aux animaux présentant un strabisme. Une MD réalisée après la période critique est donc à l'origine d'un

effet « strabisme-like », avec un nombre identique de cellules dominées par l'œil privé et par l'œil non privé, mais peu de cellules répondant aux deux yeux.

En fait, le strabisme et les effets d'une MD pendant la période critique diffèrent par l'équilibre et la corrélation de l'activité des deux yeux.

Dans des conditions de strabisme, une activité corticale égale en provenance des 2 yeux maintient la balance appropriée entre les signaux oculaires des deux yeux, mais l'activité n'étant pas corrélée, les interactions binoculaires sont minimisées, et la monocularité augmente.

Dans le cas d'une MD, le manque d'équilibre dans la balance des 2 yeux cause une perte des signaux de l'œil privé et la diminution des cellules répondant à la stimulation de cet œil, et, comme dans le cas du strabisme, l'activité non corrélée diminue la binocularité, donc le nombre de cellules dirigées par les deux yeux (Issa et al., 1999) ⁴.

Nous venons donc de mettre en évidence, par cette étude sur le Furet, deux facteurs essentiels modifiés par la privation monoculaire : l'équilibre entre l'activité corticale relative aux deux yeux, responsable de la perte de réponse des cellules corticales à l'œil fermé, et la corrélation de cette activité, responsable de la diminution de la binocularité avec des cellules ne répondant plus qu'à un seul œil.

-) Effets dépendants de la période postnatale, de la durée de la MD, de la couche corticale et du segment binoculaire

Il faut noter que les effets de la MD sur le changement de dominance oculaire sont très dépendants de la couche corticale. Cette idée sera démontrée dans l'étude de Shatz et Stryker, mais on peut déjà le souligner dans l'étude de Issa et al. (1999) ⁴ (Cf. Fig. 4C) : l'amplitude de la plasticité de dominance oculaire (SI) varie en fonction des couches corticales.

Comme pour les autres espèces, Chat, Souris et Macaque, le changement de dominance oculaire dans la couche IV est de plus petite amplitude que celui des couches extragranulaires, et les effets les plus importants de la MD sont identifiés dans la couche VI. Les changements laminaires de monocularité (MI) pendant la période critique sont similaires aux changements de dominance oculaire : la couche VI est la plus affectée tandis que la couche IV est la moins touchée (Cf. Fig. 6C) ⁴.

Enfin, les effets plus marqués de la privation monoculaire sur les autres couches du cortex, identifiés de façon physiologique chez le chat et le singe, pourraient être dus à l'un des deux mécanismes proposés pour la couche IV, à savoir une suppression fonctionnelle ou une perte des connexions corticales intrinsèques entre la couche IV et les autres couches (Hubel et al., 1977) ³.

On note également l'influence de la période à laquelle la suture a lieu, puisque les effets d'une MD chez le Chat de P10 à P31 sont moins marqués que ceux d'une MD de P10 à P37 ³.

De même pour le Furet, une MD commençant à P114-116 ou à l'âge adulte semble inefficace, avec un $SI = 0.01 \pm 0.05$, similaire à celui d'animaux normaux (Issa et al., 1999) ⁴.

Les effets de la MD sur la distribution de dominance oculaire sont donc à moduler en fonction de l'âge (Cf. Fig. 4B) ⁴.

Ce concept de période critique sera discuté ultérieurement.

Les effets d'une MD sont également variables en fonction de la durée de la privation : si 7 jours de privation sont suffisants pour induire un shift saturant dans la DO, 2 jours de privation sont efficaces à 70%. Le cortex du Furet change plus lentement en réponse à la MD que le cortex du Chat, chez lequel 2 jours de privation produisent un shift saturant de DO (probablement dû à la différence de structure du cortex primaire V1).

On a vu plus haut des effets différents de la MD en fonction du segment monoculaire ou binoculaire de l'aire 17. Cette atteinte différente en fonction du segment nous amène à supposer que la compétition binoculaire est un élément important dans l'incapacité des cellules à être guidées par l'œil privé lors d'une MD (Cf. paragraphe sur les mécanismes). Cependant, le segment monoculaire soumis à une MD présente des anomalies, ce qui nous amène à conclure qu'une altération de la compétition binoculaire n'est pas le seul mécanisme responsable des effets de la MD.

Une privation monoculaire même brève dans les premières semaines de vie est donc responsable d'une altération des propriétés de réponse des cellules corticales, en particulier une diminution du nombre de cellules susceptibles de répondre à la stimulation de l'œil privé, une bascule de la préférence oculaire des cellules en faveur de l'œil non privé, et un manque de sélectivité à la direction et à l'orientation des champs récepteurs.

Ces effets prennent leur origine dans l'action de la privation monoculaire sur l'équilibre et la corrélation entre les signaux provenant des deux yeux, et aboutissent à une modification de la binocularité et à une perte de réponse des cellules corticales dirigées par l'œil privé.

On a donc une évidence d'effets physiologiques de la privation monoculaire, à la fois sur la distribution de dominance oculaire et sur les propriétés de réponse des cellules corticales.

b) Conséquences anatomiques corticales : taille des domaines corticaux relatifs aux deux yeux et morphologie dendritique

-) Territoires corticaux relatifs à l'œil ouvert et à l'œil privé

Ces anomalies de fonctionnement sont-elles accompagnées de modifications anatomiques ? Autrement dit, existe-t-il une base anatomique aux changements de dominance oculaire et de sélectivité des cellules corticales ?

Les études anatomiques basées sur le transport transneuronal de traceurs radioactifs injectés dans l'un des deux yeux de chatons soumis à une MD dans les premières semaines de vie ont pour but de répondre à cette question.

Shatz et Stryker (1978) ⁵ ont eu recours à l'injection intraoculaire de substance radioactive localisée par imagerie afin de visualiser les domaines corticaux relatifs à chaque œil lors d'une MD. Ils ont parallèlement étudié la distribution de la dominance oculaire dans les cellules du cortex par des enregistrements dans l'aire 17.

Les animaux sont soumis à une suture des paupières unilatérale, depuis la première semaine (avant l'ouverture des yeux) jusqu'au 8^{ième}- 11^{ième} mois d'âge.

On réalise une injection d'une substance radioactive dans l'humeur vitrée d'un œil de chaque chat, et on place les électrodes dans les plans parasagittal et horizontal de l'aire 17 ; chaque unité enregistrée est ensuite assignée à un groupe de dominance oculaire.

On réalise enfin une série de sections de chaque hémisphère du cortex visuel, qui sont radiographiées, afin d'évaluer la fraction de la couche VI occupée par les afférences issues de l'œil injecté. Cette évaluation est réalisée chez un chat normal, chez un chat MD dont l'œil privé est injecté, et chez un chat MD dont l'œil non privé est injecté.

Lorsque l'injection est réalisée dans l'œil privé, les patches radioactifs corticaux relatifs à cet œil sont plus petits que la normale, ceci d'autant plus nettement du côté ipsilatéral à l'œil injecté.

Lorsque l'injection a lieu dans l'œil resté ouvert, les patches de radioactivité sont plus larges que la normale, fusionnant pour former une matrice quasiment continue⁵.

On peut évaluer ces changements par la mesure de la fraction de couche IV occupée par les patches radioactifs. Lorsque l'injection a lieu sur l'œil privé, cette fraction s'élève à 25% du côté ipsilatéral et 39% du côté controlatéral. Lorsqu'elle a lieu sur l'œil ouvert, la radioactivité occupe 79% de la couche IV du côté ipsilatéral (mesure impossible sur le controlatéral)⁵.

Les domaines corticaux dévolus à l'œil privé subissent donc une réduction de taille marquée, alors que ceux dévolus à l'œil non privé s'agrandissent.

On a donc ici la démonstration que la perte de réponse corticale des cellules connectées à l'œil fermé s'accompagne d'une modification des territoires corticaux relatifs aux deux yeux, avec expansion des domaines relatifs à l'œil non privé et diminution des domaines relatifs à l'œil privé.

Ces études démontrent l'existence d'une base anatomique pour le changement fonctionnel de dominance oculaire.

-) Morphologie cérébrale et dendritique

Fifkova (1968)⁶ a étudié les conséquences sur la morphologie cérébrale et dendritique d'une privation monoculaire sur des Rats âgés de 15 jours, privés pendant 8 semaines. Il s'agit donc d'une étude quantitative des changements morphologiques corticaux et sous corticaux.

La première constatation porte sur le volume du cortex visuel, diminué dans l'hémisphère privé, particulièrement dans les couches II-IV.

Il a également rapporté une densité neuronale beaucoup plus élevée dans la couche IV du côté privé, qui pourrait être le résultat de branchements dendritiques diminués dans cette couche neuronale.

Enfin, de façon liée au résultat précédent, il a mis en évidence un nombre d'épine dendritiques diminué de façon très prononcée sur les dendrites apicales des pyramides de la couche V. Les épines dendritiques sont les points de contact synaptique privilégiés, et un changement dans le nombre d'épines dendritiques pourrait servir d'index sensible de l'état fonctionnel d'une structure neuronale donnée.

Cet auteur conclut que le volume cérébral diminué, la densité cellulaire augmentée et une diminution très marquée du nombre d'épines dendritiques pourraient révéler une arborisation dendritique diminuée, relative à une baisse des afférences. Cette idée sera revue dans un paragraphe ultérieur.

Il faut maintenant s'interroger sur la localisation de ces changements.

Hubel et Wiesel, pionniers des travaux de manipulation oculaire sur les Carnivores et Primates, ont été les premiers à constater que les chatons dont les paupières sont suturées unilatéralement durant les trois premières semaines de vie sont aveugles de l'œil fermé, et que ceci se traduit dans le cortex visuel par une majorité de cellules répondant seulement à la stimulation de l'œil ouvert. En raison de l'absence de lésion majeure susceptible de justifier un tel changement sur la rétine et les voies visuelles en amont du cortex, ils en ont déduit que le défaut semblait être localisé au niveau du cortex visuel, possiblement sur le site d'interaction entre les afférences géniculocorticales et les cellules corticales, c'est à dire au niveau de la projection des afférences du noyau géniculé latéral (NGL) sur le cortex.

Ainsi, les connexions neuronales présentes en tout début de vie pourraient être le siège des modifications corticales sous l'influence de l'expérience visuelle.

c) Conséquences sur les connexions géniculocorticales : distribution des afférences du noyau géniculé latéral sur le cortex visuel

Les études se sont donc intéressées aux afférences géniculocorticales, afin de visualiser leur distribution par marquage radioactif et de les mettre en parallèle avec des données physiologiques de dominance oculaire.

Shatz et Stryker (1977)⁵ ont examiné l'organisation physiologique et anatomique des signaux provenant des 2 yeux, sur la couche IV du cortex visuel du chat, chez des animaux normaux et chez des animaux soumis à une privation monoculaire. L'organisation des afférences provenant du NGL dans la couche IV est mise en évidence par l'injection intraoculaire de substance radioactive, selon la procédure présentée dans le paragraphe précédent.

-) Effets de la MD : anatomie

Chez les Chats normaux, la localisation des afférences radioactives démontrent une ségrégation des signaux de chaque œil en colonnes de dominance oculaire. De plus, l'étude concomitante des enregistrements cellulaires corticaux et de l'organisation des afférences radioactives démontre une coïncidence entre les patches radioactifs résultant du transport transneuronal et les groupes de cellules de la couche IV dominés par l'œil injecté.

On a donc une correspondance entre l'anatomie et la physiologie de la couche IV des chats normaux⁵.

L'étude menée chez le Singe par Hubel et al. (1977)³ donne les mêmes évidences anatomiques : avec la même technique radiographique pour identifier les connexions neuronales, ils ont mis en évidence la ségrégation des signaux de chaque œil à leur arrivée dans la couche IV, sous la forme de deux séries de bandes alternant en fonction de leur innervation par chaque œil : il s'agit de la base anatomique des colonnes de dominance oculaire, dont la physiologie est identifiée par des pénétrations tangentielles d'électrodes dans la couche IV qui mettent en évidence un changement régulier dans la préférence oculaire de chaque colonne.

Chez les Chats MD, on cherche à savoir si la dominance des cellules par l'œil privé se répercute dans l'anatomie des projections géniculocorticales, comme c'est le cas chez le Singe.

Comme on l'a vu dans le paragraphe précédent, les patches radioactifs relatifs à l'œil privé sont plus petits, et inversement pour ceux relatifs à l'œil non privé.

Ainsi, chez le Chat, la privation monoculaire précoce provoque des changements notables des projections afférentes des axones du NGL.

Il faut également noter que les afférences en provenance des 2 yeux semblent se chevaucher, contrairement au Singe chez qui la complémentarité de la distribution des afférences est établie⁵.

Enfin, les projections des neurones du NGL dans l'aire 18 semblent obéir aux mêmes règles que dans l'aire 17 (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

-) Effets de la MD : physiologie

Les enregistrements à l'aide des micro électrodes sont réalisés dans l'aire 17 de 5 chats qui ont été privés par MD depuis la naissance jusqu'à l'âge de 8-11 mois. La majorité des unités apparaissent dominées par l'œil non privé, et on trouve peu d'unités dirigées de façon binoculaires.

La dominance des cellules par l'œil privé s'élève à 8% dans l'hémisphère ipsilatéral, et à 13% dans le controlatéral, ceci en accord avec la différence de radioactivité dans les 2 hémisphères lorsque l'injection est réalisée sur l'œil privé (Cf. Fig. 7)⁵.

Il faut noter que, de façon similaire aux résultats trouvés chez le singe, la majorité des cellules dominées par l'œil fermé sont localisées dans la couche IV (66%), alors que ce dernier a peu d'influence sur les autres couches.

On peut donc en déduire que les effets de la privation monoculaire dépendent de la couche corticale, et qu'ils sont d'avantage déterminés par la couche que par le type cellulaire (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

-) Relation entre les résultats anatomiques et physiologiques dans la couche IV

Il s'agit maintenant d'étudier la relation entre le patron de dominance oculaire, c'est-à-dire la façon dont les cellules sont dirigées par chaque œil, et la distribution des afférences du NGL au niveau de la quatrième couche corticale.

On réalise pour cela des enregistrements dans la couche IV de l'aire 17 chez des chats privés de façon monoculaire chez lesquels l'un des 2 yeux a été préalablement injecté, et on compare les patches radioactifs obtenus par imagerie à la localisation des cellules dominées par chaque œil. Dans chaque cas, les unités dirigées par l'œil injecté sont localisées dans un patch de marquage radioactif⁵.

Par exemple dans le cas où l'œil injecté est l'œil fermé, et où les enregistrements se font dans l'hémisphère controlatéral, on constate cette correspondance entre les cellules guidées par l'œil fermé et les patches de radioactivité, c'est-à-dire les afférences en provenance de ce même œil. Les cellules corticales ne peuvent donc être dominées par l'œil privé qu'au niveau des patches d'afférences de ce dernier.

De même, l'œil resté ouvert n'influence les cellules que dans les régions où se projettent ses afférences⁵.

Dans la couche IV des chats MD, la majorité des cellules sont guidées exclusivement par l'un des 2 yeux, et sont groupées en relation avec cette dominance. Quelques régions semblent recevoir des afférences des 2 yeux, c'est à dire que les cellules guidées par un œil et celles guidées par l'autre sont mêlées entre elles et avec quelques cellules binoculaires ⁵.

Tout ceci nous amène à élaborer une image de l'organisation de la quatrième couche corticale suite à une privation monoculaire : le territoire de l'œil privé est plus petit et celui de l'œil non privé plus grand que la normale, comme nous l'avons déjà vu plus haut. De plus, ces deux territoires sont grossièrement complémentaires mais peuvent se chevaucher de façon importante.

De façon similaire, chez un Singe soumis à une MD, les terminaux du NGL transportant les signaux de l'œil intact occupent une grande partie de l'espace cortical normalement dévolu aux afférences de l'œil privé. Ces dernières ont considérablement rétréci pour n'occuper que de petites bandes entre les terminaux de l'œil intact. Des électrodes placées au travers les couches corticales révèlent de longues étendues de cellules guidées par l'œil non privé interrompues par de petits patches de cellules qui ne répondent pas ou qui sont guidées par l'œil privé, et cette expansion des signaux intervient au niveau des connexions géniculocorticales, comme le montre une étude parallèle sur le plan physiologique et anatomique similaire à celle décrite plus haut (Sherman et Spear, 1982) ¹⁶.

Ces études montrent qu'une privation monoculaire précoce et prolongée pendant plusieurs mois est responsable d'un réarrangement des projections géniculocorticales sur la couche IV, avec en corollaire les changements physiologiques associés dans la distribution de la dominance oculaire. Nous nous sommes ici concentrés sur l'aire 17 du cortex visuel, mais l'aire 18 semble également affectée par la MD d'une façon similaire d'un point de vue anatomique, mais peu d'études physiologiques y ont été menées (Sherman et Spear, 1982) ¹⁶.

Une autre question émerge alors : les altérations dans la réponse des cellules corticales proviennent-elles d'une modification de la préférence oculaire ou d'une perte de réponse des cellules de l'œil privé ?

Les images radiographiques des afférences dans la couche IV montrant une proportion plus importante de cellules corticales recevant des signaux de l'œil intact permettent d'affirmer qu'il s'agit d'un changement dans la dominance oculaire de l'œil privé à l'œil non privé, plus qu'une perte de réponse des cellules.

Cette conclusion est renforcée par les données physiologiques selon lesquelles la grande majorité des cellules appartenant aux couches corticales superficielles et profondes répond uniquement à la stimulation de l'œil intact (Shatz et Stryker, 1977) ⁵.

Ces études chez le chat et chez le singe ont donc démontré :

- que les modifications anatomiques corticales étaient dues à un réarrangement des afférences géniculocorticales lors de leur projection sur la couche IV du cortex visuel
- qu'il existait une corrélation entre l'anatomie (terminaison des axones géniculaires sur l'espace cortical) et la physiologie (distribution de dominance oculaire).

L'étude de Fífkova (1968) ⁶ sur des Rats apporte une idée supplémentaire ; cet auteur suppose en effet que la modulation du nombre d'épines dendritiques est due à une diminution des afférences, ceci en relation avec les modifications morphologiques dans le NGL (diminution du nombre cellulaire, que nous allons voir dans le paragraphe suivant).

Les changements anatomique corticaux, que ce soit la taille des domaines corticaux comme le nombre d'épines dendritiques, le volume cérébral et la densité cellulaire, sont donc la

conséquence de modifications qui opèrent au niveau des afférences géniculocorticales, et se répercutent sur le cortex par les connexions géniculocorticales.

On peut se demander si ces changements n'interviennent qu'au niveau des connexions géniculocorticales ou si on peut en retrouver sur le reste des voies visuelles, en amont du cortex.

d) Conséquences sur le Noyau Géniculé Latéral

Hubel et Wiesel (1963)⁷ ont été parmi les premiers à soulever la question des altérations au niveau géniculaire, afin de déterminer à quel niveau se situaient primitivement les modifications responsables d'une perte de vision de l'œil fermé consécutive à une MD, c'est-à-dire si les effets corticaux étaient la cause ou la conséquence d'autres effets éventuels situés dans le NGL.

-) Changements morphologiques

De nombreux auteurs s'accordent sur la diminution de la taille cellulaire dans les couches privées A, c'est-à-dire celles recevant les afférences rétiniennes de l'œil suturé ; les premières études mettent en évidence que ces cellules n'atteignent que les deux tiers de la taille de leurs équivalents des couches non privées (Hubel et Wiesel, 1963)⁷.

Guillery et Stelzner (1970)⁸ ont étendu cette idée dans une direction importante, en observant que cette différence dans la taille des cellules est limitée au segment binoculaire du NGL. Le segment monoculaire privé montre, quant à lui, des tailles cellulaires à peu près égales ou légèrement inférieures à son équivalent non privé dans l'hémisphère opposé. Cette atteinte sélective du segment binoculaire démontre l'intervention d'une compétition binoculaire dans le développement des cellules du NGL (Cf. chapitre des mécanismes).

Il a aussi été mis en évidence une hypertrophie des cellules des couches non privées ; Guillery et Stelzner (1970)⁸ suggèrent que le même mécanisme de compétition binoculaire pourrait être responsable de la croissance plus lente des cellules privées et de l'hypertrophie des cellules non privées. En effet, lors des interactions compétitives, les cellules corticales recevant des afférences de l'œil non privé prennent d'avantage d'espace synaptique, cédé par les cellules privées, donc développent des arbres axonaux terminaux plus larges et/ou un nombre augmenté de synapses géniculocorticales. Si la taille cellulaire reflète l'extension de l'arbre cortical, alors ces cellules non privées vont s'hypertrophier.

Hickey et al. (1977)⁹ furent les premiers à obtenir des mesures directes du déficit de croissance cellulaire dans les couches privées et d'une hypertrophie dans les couches non privées, par la comparaison de Chats MD et de Chats normaux. Ils rapportent une réduction de la taille cellulaire de 20-25% pour les neurones privés et une hypertrophie de 10-15% pour les neurones non privés, par rapport aux chats normaux (Cf. Fig. 8).

Le Vay et Ferster (1977)¹⁰ se sont aussi intéressés aux effets de la MD en fonction des types cellulaires : ces auteurs ont proposé, chez les chats normaux, un classement des cellules sur des critères morphologiques (type 1, 2 et 3 en fonction de la taille des cellules), et l'ont relié aux types cellulaires X, Y et interneurones. Ils ont ensuite montré que la MD semblait affecter d'avantage la taille cellulaire de type 1, c'est-à-dire les cellules Y, que les cellules X (type 2), et qu'elle n'avait quasiment aucun effet sur les cellules de type 3 (interneurones).

-) Changements physiologiques

Bien qu'Hubel et Wiesel aient trouvé de grandes différences dans la taille cellulaire entre les couches privées et non privées, ils n'ont rapporté que de légers changements dans les propriétés de réponse des neurones privés : seulement 20% des cellules étudiées semblaient montrer des anomalies dans les propriétés des champs récepteurs ⁷.

Cet apparent paradoxe entre les anomalies anatomiques et physiologiques semble en fait être résolu par l'étude des voies parallèles X et Y.

Pour les cellules Y, Sherman et al. (1972) ¹¹ ont noté une anomalie dans la distribution de ces cellules dans les couches privées ; en effet, les enregistrements de ces dernières dans le segment binoculaire privé sont rares, alors qu'ils sont en nombre normal dans le segment monoculaire privé.

Dans le segment binoculaire, les cellules Y représentent 10 à 15% des neurones privés, contre 50 à 60% de l'échantillon neuronal dans les couches non privées.

Des études complémentaires des mêmes auteurs ont montré un nombre normal de cellules Y dans le segment monoculaire privé ainsi que des réponses complètement normales.

Ces données indiquent l'intervention d'un mécanisme compétitif binoculaire dans le développement des cellules Y : celles qui développent un désavantage compétitif deviennent anormales, ne répondent plus ou sont difficiles à isoler avec les techniques conventionnelles de microélectrodes.

Pour les cellules X, les avis divergent, mais il semble cependant admis que l'atteinte des cellules X par la MD est nettement moins évidente que pour les cellules Y, en accord avec le résultat précédent ¹⁰, ce qui justifie le faible pourcentage de cellules anormales sur le plan physiologique rapporté par Hubel et Wiesel ⁷.

Mitzdorf et Neumann (1979) ¹², pour tenter d'apporter un éclairage sur l'origine des déficits corticaux, ont étudié les effets d'une MD chez le Chat sur l'activité excitatrice post synaptique dans le NGL et sur l'activité afférente de la rétine au NGL, en enregistrant et analysant les potentiels évoqués par une stimulation électrique des nerfs optiques. Ils veulent en fait déterminer dans quelle mesure les manifestations corticales de la MD trouvent leur origine dans le NGL, et si les effets de la privation dans le NGL sont dus à des altérations des voies rétino-géniculaires ou cortico-géniculaires.

Une expérience précédente menée par l'un des deux auteurs avait déjà mis en évidence que l'activité afférente arrivant au cortex par les radiations optiques, évaluée par l'amplitude du potentiel d'action, était plus faible si le nerf stimulé était celui relié au côté privé. Ils ont alors voulu savoir si ce déficit dans l'activité afférente était du à une diminution de la transmission dans le NGL, à une réduction du signal synaptique dans les cellules relais du NGL, ou à un déficit provenant de la rétine et déjà présent dans le tractus optique.

En comparant les profils des événements membranaires résultant de l'activité excitatrice post synaptique dans les couches privées ou non du NGL en fonction du temps, ils ont trouvé que ces événements avaient une amplitude au moins deux fois plus petite dans les couches privées du NGL, indiquant une sévère réduction dans la force synaptique ¹².

En comparant les amplitudes et latences des potentiels d'action dans le tractus optique, ils en ont conclu que l'activité afférente n'était pas affectée par la MD. Les effets rétiniens de la MD contribueraient donc de façon négligeable aux effets constatés dans le NGL ¹².

Ainsi, leurs résultats montrent que la MD entraîne de sévères altérations de l'activité synaptique afférente dans le NGL. Les événements synaptiques induits par la stimulation du nerf optique du côté privé sont plus petits en amplitude que ceux induits par la stimulation du nerf optique normal. De plus, le nombre d'afférences de type Y issues de l'œil privé n'est pas significativement réduit, donc les éventuels effets de la MD sur la rétine ne sont pas la cause du déficit en événements synaptiques dans le NGL.

Ce déficit reflète-t-il une réduction d'événements synaptiques au niveau des sites synaptiques individuels, ce qui implique que le mécanisme de transmission synaptique est altéré, ou une diminution du nombre de branches terminales par fibre afférente privée, ce qui implique que le nombre de synapses dans les couches privées est réduit ?

La question reste posée, mais la conclusion essentielle demeure que le déficit d'activité relatif à l'œil privé et exprimé au niveau cortical et géniculaire prend son origine au niveau du signal généré dans le NGL.

Cette réduction de la force synaptique dans le NGL est considérée comme l'origine majeure du déséquilibre dans les activités relatives à l'œil privé ou non privé. Nous verrons plus loin les conséquences d'un tel déséquilibre.

e) Conséquences intracorticales

Peu de données sont disponibles sur l'influence de la privation sur les connexions excitatrices intracorticales. Il semblerait, d'après Mitzdorf et Singer (1980)¹³, qu'il n'y ait pas de déficit relatif à l'œil privé en terme de connectique excitatrice intracorticale.

f) Conséquences sur la rétine

Toutes les études menées sur les conséquences éventuelles d'une MD sur l'anatomie ou la physiologie rétinienne n'ont permis d'identifier aucune anomalie, que ce soit sur la taille cellulaire, les propriétés de réponse des cellules ganglionnaires rétiniennes ou les potentiels évoqués enregistrés au niveau du tractus optique (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

CONSEQUENCES COMPORTEMENTALES

Ce paragraphe, bien que le dernier, soulève une idée capitale : nous avons jusque là identifié des conséquences neuronales à une privation visuelle, que ce soit sur la physiologie ou l'anatomie des afférences thalamo corticales, des connexions et des cellules corticales. Qu'en est-il des effets comportementaux d'une privation sensorielle, à savoir, concrètement, quelles sont les répercussions visibles de cette privation sur l'animal ?

a) Présentation de l'étude

Wiesel et Dews (1969)¹⁴ ont étudié les conséquences d'une privation unilatérale sur le comportement visuel de chatons, en évaluant les deux yeux à l'aide de procédures comportementales qui requièrent différents degrés de la fonction visuelle.

Ils se sont basés sur des observations cliniques chez l'enfant présentant une cataracte congénitale, montrant qu'un manque d'expérience visuelle normale précoce cause de sévères déficiences dans la vision, résultat également identifié chez l'animal élevé dans des conditions particulières de privation visuelle (stimulation diffuse au travers des paupières, privation

totale par l'obscurité). Après la mise en évidence des changements dans le NGL et le cortex visuel suite à une MD par Hubel et Wiesel, les observations comportementales ont démontré que ces animaux souffraient aussi de déficiences marquées et persistantes de la vision pour l'œil privé ¹⁴.

Cette étude a donc pour but d'évaluer objectivement et précisément ces déficiences, ainsi que le lien de ces dernières avec la durée et la période de privation ; les auteurs ont utilisé pour ces tests comportementaux des chatons préalablement soumis aux études physiologiques et anatomiques citées plus haut afin d'établir la corrélation entre la physiologie corticale et le contrôle du comportement par les stimuli visuels.

b) Résultats

La première conclusion de cette étude porte sur la relation entre la durée de privation et la sévérité de la déficience visuelle : les chatons privés pendant les 4 à 6 premières semaines souffrent simplement d'une diminution de l'acuité visuelle de façon permanente. Lorsque la privation s'étend jusqu'à la 7^{ième} semaine, l'acuité visuelle est encore une fois diminuée, mais l'animal répond encore bien au test de placement visuel. En revanche, une extension temporelle de la privation sur les 16 premières semaines conduit à une déficience beaucoup plus sévère : les animaux n'ont plus de réponse au placement visuel et ont une capacité de discrimination visuelle quasiment absente. Ils sont seulement influencés par des stimuli qui diffèrent en luminosité.

On peut donc conclure que la sévérité de la déficience visuelle dépend de la durée de privation pendant le second et troisième mois après la naissance, variant d'une perte légère d'acuité visuelle jusqu'à une perte totale de toute réponse aux stimuli visuels, hormis ceux qui présentent une luminosité variable ¹⁴.

On peut relier ce fait comportemental aux données neurophysiologiques fournies par Hubel et Wiesel (1970) ¹: au niveau neuronal, quelques jours de privation suffisent à provoquer des changements marqués, et l'augmentation de la durée de privation est parallèle avec l'augmentation de la sévérité des changements (Cf. Fig. 9).

La deuxième conclusion porte sur l'importance de la période de privation : la sensibilité à la privation est limitée, au niveau comportemental, à une période précise, la période critique. En particulier, si la privation commence après le 2^{ième} mois post natal, les dommages comportementaux sont réduits, et si elle débute aux 4^{ième} mois post natal, on ne décèle aucun effet visuel. On déduit donc que la sensibilité est maximale pendant le second mois post natal, puis décline jusqu'au 4^{ième} mois, moment auquel le chaton, comme le chat adulte, ne présente aucune conséquence de la privation (Cf. Fig. 9).

On peut là aussi relier ces données comportementales aux données neurophysiologiques, qui indiquent que la sensibilité maximale débute autour de la 4^{ième} semaine, et constater qu'il y a à nouveau une bonne correspondance entre la période critique définie physiologiquement sur des données neuronales, et celle définie de façon comportementale sur des données de capacité visuelle. Dans les deux cas, cette période critique s'achève avant le 4^{ième} mois.

On en arrive donc à la conclusion, en mettant en relation les résultats comportementaux et les données neurophysiologiques des Chats soumis à une MD (Hubel et Wiesel, 1970)¹, que la progression dans les déficiences visuelles avec l'âge et la durée de privation est généralement parallèle au changement dans la proportion de cellules corticales dirigées par la stimulation de l'œil privé.

De plus, on constate que l'œil normal donne toujours de meilleurs résultats visuels que l'œil privé, et que l'œil normal dirige d'avantage de cellules corticales que l'œil privé : ces résultats suggèrent que le nombre de cellules corticales influencées par l'un des deux yeux détermine le pouvoir de contrôle du comportement guidé par la vision.

Nous pouvons donc conclure que les effets de la privation unilatérale se situent aussi bien au niveau neuronal qu'au niveau comportemental, et les données neurophysiologiques concordent avec les données comportementales visuelles. Les connexions neuronales sont donc susceptibles d'être modulées par des influences environnementales pendant une période précise du développement, et ceci se répercute sur l'acuité visuelle et sur le contrôle visuel des mouvements.

B/ La privation binoculaire par suture bilatérale des paupières

Hubel et Wiesel ont également travaillé sur la privation binoculaire, afin d'identifier plus précisément le mécanisme de la privation asymétrique monoculaire. On distingue deux privations binoculaires possibles : par suture des paupières (BD) ou par élevage à l'obscurité (DR), les deux ayant des conséquences très différentes. En effet, la suture des paupières réduit l'intensité lumineuse et altère les patrons d'activité générés par une stimulation des yeux, alors que l'élevage dans l'obscurité complète supprime toute stimulation visuelle.

Il faut signaler que les résultats concernant la privation binoculaire sont beaucoup plus controversés et variables selon les auteurs que ceux concernant la privation monoculaire.

a) Conséquences physiologiques corticales : réponse cellulaire et propriétés des champs récepteurs

Hubel et Wiesel ont travaillé sur le Singe (1974)¹⁵ en suturant les deux yeux depuis la naissance jusqu'à l'âge de 4 semaines, et ont mis en évidence une baisse marquée de la binocularité (Cf. Fig 10), mais un cortex qui, en dehors cela, semble normal, avec des cellules majoritairement réactives, un haut degré de sélectivité à l'orientation, et des séquences régulières de préférence oculaire sous la forme de colonnes de dominance oculaire distinctes.

En revanche chez un Singe soumis à plusieurs mois de BD, et de façon similaire chez le Chat, les auteurs ont identifié une fraction considérable de cellules non réactives ou répondant très faiblement, qui manquent également de sélectivité à l'orientation¹⁵.

Sherman et Spear (1982)¹⁶ mettent en évidence, chez le Chat, un effet de la BD à la fois sur le nombre de cellules susceptibles de répondre à une stimulation et sur les propriétés des champs récepteurs.

Dans le segment binoculaire, ils identifient tout d'abord une proportion anormalement élevée de cellules qui ne réagissent pas à une stimulation visuelle. Le pourcentage de cellules réactives varie de 33% à 80%, selon la couche corticale étudiée, les critères de jugement de la

réponse d'une cellule, ou l'âge des animaux retenus. Malgré cette grande variabilité, les auteurs s'accordent sur la diminution de la quantité de cellules réactives aux stimuli ¹⁶.

De plus, les propriétés des champs récepteurs de ces cellules sont anormales. Premièrement, une proportion anormalement élevée de cellules réactives montre des champs récepteurs non spécifiques, c'est-à-dire qu'elles répondent aux stimuli de toute orientation et aux mouvements de toute direction. Même s'il existe là aussi une grande variabilité entre les auteurs, il semblerait que seulement 10 à 20% des cellules réactives maintiennent une sélectivité d'orientation. Deuxièmement, de nombreuses cellules ont des champs récepteurs plus larges et avec des bords plus diffus que la normale ¹⁶.

D'un point de vue de l'activité électrique, les potentiels évoqués chez des chats BD semblent avoir une forme anormale ¹⁶.

En plus de ces propriétés de réponse anormales, on trouve chez les animaux soumis à une BD des interactions binoculaires anormales, comme l'ont souligné Hubel et Wiesel chez le Singe : chez les Chats également, la proportion de cellules binoculaires est plus faible que la normale ¹⁶.

Dans le segment monoculaire, les résultats sont globalement identiques à ceux obtenus pour le segment binoculaire : on identifie moins de cellules réactives, et celles qui répondent ont des champs récepteurs non spécifiques, avec des bords plus diffus que la normale. Seules 18% des cellules réactives ont des champs récepteurs sélectifs à l'orientation ¹⁶.

Le segment monoculaire est donc sévèrement affecté par une BD, de façon plus marquée que dans le cas d'une MD. En effet, pour une MD, environ 50% des cellules réactives du segment monoculaire ont des champs récepteurs normaux, contre 18% pour une BD ¹⁶.

Une étude de Crair, Gillespie et Stryker (1998) ¹⁷ met en évidence le rôle d'une privation binoculaire sur la sélectivité à l'orientation et sur la dominance oculaire.

Ils ont pour cela étudié le développement des cartes corticales pour l'orientation et la dominance oculaire par l'utilisation d'enregistrements aux micro électrodes et l'imagerie des signaux intrinsèques chez des Chats normaux ou des Chats soumis à une BD depuis la première semaine de vie, avant même l'ouverture des yeux.

Leur première conclusion porte sur la formation de la carte d'orientation : elle se forme au même moment chez les chats normaux et chez les chats soumis à une BD, avant la fin de la seconde semaine postnatale. Des pénétrations de micro électrodes à P15 confirment la sélectivité des neurones pour l'orientation, même à ce jeune âge. De plus, une stimulation indépendante des deux yeux produit des cartes similaires de préférence à l'orientation.

Nous pouvons donc déduire de ces données que le cortex visuel comporte une carte d'orientation unique commune aux deux yeux, et ceci indépendamment du patron de vision puisqu'elle se forme même en l'absence de stimulation visuelle ¹⁷.

Pour illustrer la similarité des cartes d'orientation issues de la stimulation des deux yeux, les auteurs ont établi un index de similarité fonction de l'âge et de l'expérience visuelle (Cf. Fig. 11A) ; pendant les 3 premières semaines de vie, il est impossible de distinguer les données des animaux normaux de celles des animaux BD, les cartes d'orientation des deux yeux deviennent de plus en plus similaires. Vers P21, en revanche, l'expérience visuelle commence à faire une différence puisque l'index de similarité est plus grand pour les animaux normaux. Chez ces derniers, les cartes des deux yeux restent quasiment identiques, alors que chez les chats BD, les cartes commencent à se détériorer et deviennent de moins en moins similaires entre les deux yeux ¹⁷.

On peut également noter, grâce à cette étude, un trait dominant des réponses chez tous les jeunes chats, qui persiste chez les chats privés : il s'agit d'une différence dans les réponses corticales entre les deux yeux, c'est-à-dire que la réponse à la stimulation de l'œil controlatéral à l'hémisphère étudié est plus marquée et plus sélective que la réponse à la stimulation de l'œil ipsilatéral. Chez les chats normaux, ce biais controlatéral est maximal pendant les 3 premières semaines puis diminue progressivement ; en revanche chez les chats BD, ce biais persiste (Cf. Fig. 11B) ¹⁷.

Enfin, les auteurs démontrent le rôle de l'expérience visuelle en décrivant les changements dans la sélectivité d'orientation dus à une privation pendant le développement. Chez les chats normaux comme chez les chats BD, la sélectivité augmente pendant les 3 premières semaines de vie, puis l'expérience visuelle commence à faire la différence pendant la 4^{ème} semaine de vie et cette sélectivité se détériore chez les chats privés. A la 7^{ème} semaine de vie, les réponses chez les chats BD sont faibles et peu sélectives (Cf. Fig. 11C) ¹⁷.

Ces données permettent de conclure qu'une vision organisée en patrons précis est nécessaire au maintien de la sélectivité à l'orientation plutôt qu'au développement initial de la carte d'orientation.

On identifie donc un moment clef dans le développement post natal, à partir duquel l'expérience visuelle est requise pour le maintien de la réponse et de la sélectivité à l'orientation des cellules corticales. Avant P22, les cartes corticales se développent de façon identique chez les chats normaux et chez les chats privés, indépendamment du patron d'activité visuelle. En revanche, à partir de P22, une absence d'expérience visuelle lors d'une BD entraîne une persistance du biais controlatéral, c'est-à-dire des réponses inférieures à l'œil ipsilatéral, une détérioration de la similarité entre les cartes d'orientation des deux yeux, une perte de sélectivité à l'orientation et des réponses beaucoup plus faibles ¹⁷.

Cette même idée a été étudiée par White et al. (2001) ¹⁸, qui ont voulu déterminer la contribution exacte de l'expérience sensorielle à la maturation de la sélectivité à l'orientation dans le cortex visuel du Furet, et ainsi clarifier les interactions qui ont lieu entre l'activité dirigée par l'expérience et les mécanismes endogènes du développement.

Ils ont constaté que la suture bilatérale des paupières a des effets dévastateurs sur la maturation de cette sélectivité. La carte de préférence à l'orientation chez des animaux normaux et chez des animaux privés prouve qu'il n'existe aucune évidence, chez ces derniers, de réponses corticales différentes à des orientations variées. Le cortex est donc devenu beaucoup moins réactif à la stimulation visuelle.

L'évolution de la sélectivité à l'orientation en fonction de l'âge et des conditions de privation (Cf. Fig. 12) montre que les animaux privés sont similaires aux animaux normaux au moment de l'ouverture des yeux, mais qu'ils ne génèrent aucune amélioration de sélectivité au fur et à mesure qu'ils se rapprochent de l'âge adulte : ils montrent même un déclin léger continu de la 5^{ème} à la 10^{ème} semaine post natale.

Leurs résultats sont donc extrêmement similaires à ceux de l'étude précédente : chez le Furet, les niveaux adultes de réglage de l'orientation ne peuvent être atteints qu'avec la contribution de l'expérience visuelle ; de plus, le facteur critique pour la maturation complète de la sélectivité à l'orientation semble être d'avantage le *patron d'activité* dirigée par l'expérience, plus que la simple présence de cette activité. En effet, une altération des patrons d'activité, comme dans le cas d'une privation bilatérale par suture des paupières, a des effets beaucoup plus dramatiques qu'une privation totale d'activité, comme dans le cas d'une privation par obscurité (Cf. paragraphe sur la privation totale).

La privation par suture bilatérale des paupières entraîne donc une altération des patrons d'activité dirigée par l'expérience, qui se répercute sur la capacité de réponse, sur la binocularité et sur les propriétés de sélectivité des cellules corticales. De plus, l'expérience visuelle intervient dans le maintien de la sélectivité et de la force des réponses, plus que dans l'établissement initial des cartes corticales.

b) Conséquences sur les afférences géniculo-corticales

Singer et Tretter (1976)¹⁹ rapportent que dans le cas d'une BD sur des chatons, la stimulation électrique du chiasma optique dirige 39% de cellules corticales en moins par rapport à la normale ; mais si le contact rétino-géniculaire est contourné par la stimulation directe des radiations optiques, il y a seulement 20% de perte de réponse corticale.

On en déduit que la majorité de la perte de réponse corticale est due à une faille dans la transmission au niveau du NGL. On ne sait pas, en revanche, si la cause de la perte de réponse additionnelle constatée lors de la stimulation des radiations optiques est due à une faille dans la transmission au niveau géniculo-cortical, à une perte anatomique des connexions géniculo-corticales, ou à d'autres facteurs.

c) Conséquences sur le Noyau Géniculé Latéral

Hickey et al. (1977)⁹ ont rapporté des effets très faibles de la BD sur la taille cellulaire : une telle suture retarderait en effet la croissance des cellules du NGL de seulement 5 à 10%. De plus, ils n'ont identifié aucune différence marquée entre les segments mono et binoculaire.

d) Conséquences sur les connexions intracorticales

Des études microscopiques ont été menées au niveau de la connectique synaptique du cortex strié chez des chatons soumis à une BD jusqu'à P45 (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

Un certain nombre de changements morphologiques ont été mis en évidence : la suture binoculaire diminue la taille neuronale de 5,6% et augmente la densité neuronale de 28,7%, diminue la densité synaptique de 10,1%, surtout dans les couches corticales IV et V ; elle diminue également le nombre de synapses par neurone de 29,6%, mais n'a pas d'effet sur la longueur du profil synaptique (Cf. fig 13)¹⁶.

On en conclut donc que la BD se répercute au niveau de la connectique synaptique intracortical ; cependant, le changement le plus marqué représente une réduction de 30% dans le nombre de synapses par neurone, ce qui, ramené à la totalité du cortex, nous permet d'avancer que la majorité des connexions corticales reste inchangée. Des études neurophysiologiques ont, de plus, mis en évidence que ces connexions restent complètement fonctionnelles¹⁶.

Callaway et Katz (1991)²⁰ ont étudié les effets d'une privation bilatérale par suture des paupières sur les connexions horizontales dans le cortex visuel du chat.

Il faut connaître le développement normal de ces connexions avant de comprendre l'étude : les axones collatéraux intrinsèques horizontaux se regroupent de façon spécifique en colonnes

présentant la même sélectivité à l'orientation, et ce regroupement se fait en deux temps. Il y a d'abord émergence de groupes d'axones grossièrement définis à partir d'un patron axonal diffus pendant la seconde semaine post natale. Puis ces groupes s'affinent pour atteindre l'organisation adulte en colonnes spécifiques par un réarrangement sélectif des arbres axonaux.

Ces auteurs démontrent ici que la privation binoculaire agit non pas sur la première phase d'émergence de ces colonnes, mais sur la réorganisation plus fine. L'injection de marqueurs rétrogrades dans le cortex de ces animaux privés pendant plus d'un mois révèle en effet la présence de groupements grossièrement établis, indiquant que cette organisation en colonnes d'orientation encore incorrecte persiste au-delà de la période normale. Les couches II/III d'animaux âgés de 6 semaines présentent une distribution anormale des axones collatéraux horizontaux, qui souligne un manque d'affinage spécifique de ces connexions (Cf. Fig. 14) ²⁰.

Il semblerait en fait que le processus de réarrangement axonal ait lieu, mais avec une spécificité très diminuée ; la BD n'arrête donc pas simplement le développement de ces circuits spécifiques à l'orientation à un stade immature, mais semble plutôt limiter la précision avec laquelle les axones collatéraux sont ajoutés et éliminés. Cette réorganisation des colonnes d'orientation fonctionne en fait comme la ségrégation des colonnes de dominance oculaire, et dépend d'une activité corrélée pour la régulation du réarrangement des axones. La spécificité de ce réarrangement est donc altérée par la privation bilatérale car les chatons ne sont pas soumis à des stimuli suffisamment orientés nécessaires à l'activation de ces colonnes.

White et al. (2001) ¹⁸, dans leur étude sur le Furet, ont également étudié si la maturation rapide de la sélectivité d'orientation et son interruption par une privation bilatérale pouvaient s'expliquer en termes de développement du réseau horizontal des couches II/III. Ce système de connexions horizontales, qui relie entre elles les colonnes corticales de préférence à l'orientation identique, semble en effet être impliqué dans l'établissement et la maturation de la carte de sélectivité à l'orientation (Cf. Fig. 15).

Les études précédentes ont déjà démontré que la suture bilatérale empêche l'expression d'un patron mature de connectiques horizontales. Les résultats de ces auteurs confirment cette conclusion : la distribution des axones chez ces Furets privés couvre une aire corticale moins importante, avec des ensembles de terminaux moins développés.

Cependant, ces auteurs excluent le fait que les effets dévastateurs de la suture bilatérale sur la sélectivité d'orientation soient entièrement attribuables à ces modifications des réseaux neuronaux horizontaux ; en effet, ces connexions intracorticales sont modifiées de la même manière chez les animaux élevés à l'obscurité, alors que ce type de privation entraîne des effets beaucoup plus modestes sur la sélectivité à l'orientation (Cf. paragraphe sur la privation bilatérale par l'obscurité).

Les auteurs ont donc conclu que l'altération dramatique de la sélectivité à l'orientation par la suture bilatérale n'était pas seulement due à la restriction dans la distribution des axones horizontaux, mais aussi, et surtout, à une atteinte de l'organisation fonctionnelle des autres circuits ¹⁸.

En plus de ses effets sur les cellules corticales et sur les afférences géniculocorticales, la BD atteint donc également les connexions intracorticales, en réduisant la distribution des axones collatéraux horizontaux. Le développement des circuits intrinsèques et celui des circuits géniculocorticaux dépend donc d'une expérience visuelle normale.

Cette étude de la privation binoculaire et de ses conséquences nous permet donc essentiellement de dégager plus précisément les mécanismes de l'action d'une privation monoculaire, ainsi que certains mécanismes généraux à la base de toute privation. Voyons maintenant les grands lignes des processus anatomiques et fonctionnels par lesquels la privation modifie les connexions géniculocorticales et les signaux provenant des yeux.

C/ Mécanismes de l'action de la MD sur les voies visuelles

a) Perte ou suppression des signaux : mécanisme anatomique ou fonctionnel ?

-) Perte anatomique totale des connexions relatives à l'œil privé ?

L'hypothèse première a été de penser que la baisse de réponse des cellules corticales était due à une interruption dans le développement ou à une dégénérescence complète des axones géniculocorticaux en provenance de l'œil privé.

Cependant, un certain nombre d'évidences expérimentales contredisent cette idée : en effet, des lésions du cortex visuel résultent en une dégénérescence rétrograde des cellules des couches privées du NGL, et des techniques de marquage rétrograde par injection corticale de HRP mettent en évidence la présence d'axones géniculocorticaux provenant des couches privées du NGL. Certains axones se développent donc malgré la MD et la perte de réponse corticale ne peut pas s'expliquer par une perte anatomique totale des voies en provenance de l'œil privé (Sherman et Spear, 1982) ¹⁶.

-) Perte anatomique sélective des connexions relatives à l'œil privé ?

Une seconde direction a alors été explorée : si les axones issus de cellules privées du NGL sont conservés, quelle est leur extension sur la couche IV de l'aire 17 ?

Les études ont alors utilisé des méthodes de marquage antérograde pour identifier la distribution des projections terminales du NGL sur le cortex, comme nous l'a montré l'étude de Shatz et Stryker (1977) ⁵, et les résultats ont prouvé une extension des afférences de l'œil normal et une réduction des afférences de l'œil privé, démontrant alors une perte physique d'un certain nombre de connexions de l'œil fermé avec les cellules corticales de la couche IV du chat.

Cette perte anatomique de connexions a été aussi démontrée pour la couche IVc du Singe (Hubel et al., 1977) ³.

-) Perte anatomique sélective des connexions de l'œil privé et expansion des connexions de l'œil non privé : remodelage axonal

On peut effectivement se demander dans quelle mesure la réorganisation des afférences concerne l'œil non privé, par quel mécanisme elle se met en place, et combien de temps la privation doit durer pour enclencher cette réorganisation.

Le remodelage des afférences a été étudié de plus près par Antonini et Stryker (1993) ²¹, qui ont évalué et comparé les arbres axonaux géniculocorticaux chez les animaux soumis à une MD pendant 4 semaines (MD à long terme) ou 6-7 jours (MD à court terme) pendant la période critique.

Les afférences géniculocorticales ont été marquées avec un traceur injecté dans la couche A du NGL droit et gauche, afin d'analyser, dans les 2 hémisphères du même animal, les afférences servant l'œil privé ou non privé. Les projections géniculocorticales marquées ont été visualisées par des techniques d'immunohistochimie et 38 arbres axonaux ont été reconstruits en 3D.

Le but de l'expérience est d'étudier le processus par lequel les changements physiologiques et anatomiques sont couplés : en effet, on peut penser que pour une MD de longue durée, les modifications des afférences ont le temps de se mettre en place parallèlement à la perte de réponse corticale ; en revanche, pour une MD très courte, la plasticité physiologique pourrait procéder trop rapidement pour être accompagnée de réorganisations axonales, et il s'agirait alors d'une perte fonctionnelle de réponse par inhibition des signaux ou par diminution de l'efficacité des synapses existantes²¹.

Après une MD à long terme, les afférences de l'œil privé montrent une réduction dans la complexité de l'arborisation terminale alors que celles de l'œil non privé s'étendent (Cf. Fig. 16), de façon similaire aux études précédentes de marquage transneuronal menées par Shatz et Stryker.

De façon plus surprenante, l'arbre axonal de l'œil privé est affecté de la même façon pour la MD à court terme. Ces résultats suggèrent que le changement de dominance oculaire des neurones corticaux sous l'effet de la MD à court terme est associé, au moins après 6j de MD, à une large restructuration de l'arborisation terminale et pas seulement à une suppression fonctionnelle des signaux affaiblis de l'œil privé²¹.

Pour quantifier ces observations, deux paramètres de l'arborisation axonale des neurones du NGL dans la couche IV ont été mesurés : la longueur totale de l'arborisation comme mesure de la croissance, et le nombre totale de points de branchement comme mesure de la complexité de l'arbre.

- Pour la MD à long terme, les valeurs moyennes de la longueur axonale pour l'œil privé sont significativement plus petites que celles pour l'œil resté ouvert.

Pour la MD à court terme, la longueur totale de l'arbre pour l'œil privé n'est pas seulement plus petite que celle de l'œil non privé, mais semble aussi réduite par rapport aux animaux plus jeunes non privés ; cette donnée indique que la MD à court terme interfère non seulement avec la croissance, mais induit également une élimination rapide des branches axonales. En revanche, cette MD n'est pas suffisante pour induire une extension significative de l'arbre géniculocortical relatif à l'œil non privé.

On peut donc en déduire que le processus de destruction neuronale responsable de la perte d'arborisation de l'œil privé se met en place plus rapidement que le processus constructif qui ordonne l'expansion de l'arbre non privé²¹.

- De même que pour la longueur axonale, le nombre moyen de points de branchement est plus petit pour l'œil privé que pour l'œil non privé, et ce pour la MD à court et long terme. En revanche, contrairement aux effets sur la longueur totale, la MD à court terme affecte aussi bien le nombre de branchements de l'œil privé que celui de l'œil non privé, provoquant respectivement une diminution et une augmentation de ce nombre²¹.

Cette étude met donc en évidence que la réorganisation des afférences se réalise par modification de l'arbre terminal des deux yeux, c'est-à-dire par adaptation de la longueur axonale et du nombre de points de branchement à l'activité provenant de chacun des yeux,

ceci grâce à des mécanismes de destruction et de construction neuronale ²¹; cette idée avait déjà été soulignée par Fífkova (1968) ⁶ lors de son étude des effets de la MD sur les épines dendritiques, points de branchement synaptique essentiels. Il avait conclu que la densité d'épines dendritiques dans le cortex visuel dépend de l'établissement d'afférences normales entre le NGL et le cortex et que le changement dans la qualité du signal afférent, évalué par le nombre d'épines dendritiques et le nombre de cellules dans le NGL, serait le responsable de la perte considérable d'épines dendritiques.

L'étude de Antonini et Stryker souligne aussi la rapidité avec laquelle les modifications plastiques structurales se mettent en place dans le cortex visuel du chat, ainsi que la corrélation entre les effets physiologiques et les altérations des afférences géniculocorticales.

Ces réactions dans deux directions opposées des arbres axonaux relatifs aux deux yeux prennent leur source dans le mécanisme de compétition binoculaire, que l'on reverra plus loin, par lequel les afférences sont en compétition pour l'espace cortical, ce qui justifie que la rétraction de l'un des deux arbres entraîne une extension de l'autre.

-) Suppression fonctionnelle des signaux de l'œil privé : processus inhibiteur ?

Reste une hypothèse pour justifier la perte d'efficacité de l'œil fermé : il peut s'agir d'une suppression fonctionnelle de ces mêmes connexions au cortex visuel, sans atteinte anatomique, c'est-à-dire qu'elle demeurent intactes mais cessent de guider les cellules corticales de façon efficace.

Il existe des évidences expérimentales selon lesquelles les cellules corticales reçoivent des signaux synaptiques fonctionnels des couches privées du NGL. En effet, on peut identifier des potentiels corticaux évoqués par la stimulation de l'œil privé ou du nerf optique relatif à ce dernier, même diminués ou anormaux par rapport à ceux issus de l'œil normal (Sherman et Spear, 1982) ¹⁶. Que deviennent alors ces signaux qui arrivent aux cellules corticales ?

Les études suggèrent que les signaux géniculocorticaux provenant de l'œil privé sont fonctionnels, mais qu'ils sont maintenus sous le seuil de production d'un potentiel d'action post synaptique en réponse à la stimulation visuelle par un certain degré d'inhibition qui pourrait provenir de l'œil non privé. C'est ce que suggèrent les résultats d'une énucléation de l'œil non privé chez des chats soumis à une MD : le pourcentage de cellules qui répondent à la stimulation de l'œil privé passe alors de 5 à 30% (Sherman et Spear, 1982) ¹⁶.

De plus, cette potentielle inhibition des signaux de l'œil privé par l'œil non privé est soulignée par Wiesel et Dews (1969) ¹⁴, qui mettent en évidence que, après une MD, la fermeture de l'œil normal et la réouverture de l'œil initialement privé conduit à une nette amélioration du contrôle visuel de ce dernier. Ceci peut s'expliquer par le fait que les neurones continuant à répondre à l'œil fermé lors d'une MD deviennent capables d'acquérir un contrôle quand ils ne sont pas masqués par le signal provenant de l'œil privé.

Une autre étude utilisant un antagoniste GABA (N-méthyl-bicuculline, NMB) tente d'établir le rôle précis de l'inhibition GABA dans la suppression des signaux privés chez des Chats soumis à une MD pendant les premières semaines de vie (Sillito, Kemp et Blakemore)(1981) ²². Elle montre que 30% des cellules exclusivement dominées par l'œil normal reçoivent un signal de l'œil privé qui est inhibé, au moins en partie, par une influence locale GABAergique qui agit sur ces cellules.

Le rôle de l'inhibition GABA dans la suppression des signaux existe donc bien, mais les auteurs concluent que le facteur essentiel des effets corticaux de la MD semble être la

redistribution physique des terminaux excitateurs provenant des deux yeux plus qu'une processus inhibiteur intracortical qui reste limité à 30% des cellules dans cette étude.

Il existe également des évidences, identifiées par Mower et Christen (1989)²³, selon lesquelles lors d'une expérience anormale (strabisme ou MD), le rôle de l'inhibition GABA est augmenté. Nous le reverrons plus précisément ultérieurement.

Toutes ces études nous amènent à conclure que certaines cellules corticales reçoivent des signaux fonctionnels des couches privées du NGL, et que ces signaux ne peuvent avoir d'influence sur ces cellules car ils sont maintenus sous le seuil de production d'un potentiel d'action postsynaptique par les signaux de l'œil non privé ou par des circuits intracorticaux inhibiteurs, inhibition levée plus ou moins efficacement par une énucléation de l'œil non privé ou par l'utilisation d'un antagoniste GABA.

Elles démontrent également le rôle important de l'inhibition GABA chez les animaux ayant subi une expérience visuelle anormale.

On a donc, à l'issue de ces études, mis en évidence deux types de modification des circuits neuronaux :

- Une suppression des signaux d'une voie par une autre, en particulier la suppression active des signaux de l'œil privé par ceux de l'œil non privé à travers des circuits inhibiteurs.

- Une perte anatomique des signaux, lorsque certaines populations neuronales relatives à l'œil privé ne parviennent pas à développer ou à maintenir un nombre normal de synapses. C'est le cas des projections géniculocorticales provenant des couches privées du NGL qui se développent de façon moins complexe ou se rétractent sous l'influence de l'activité neuronale afférente pour aboutir à une arborisation terminale moins dense et des contacts synaptiques diminués.

Il semblerait en fait que les deux mécanismes soient complémentaires temporellement : les signaux de l'œil privé seraient d'abord inhibés puis suivrait une perte anatomique de certains circuits¹⁶.

La privation peut donc altérer les connexions géniculocorticales de façon quantitative, par modulation des arbres axonaux, et provoquer une perte du signal par modification du nombre de contacts synaptiques.

Mais elle peut également agir, comme nous allons le voir, sur les signaux eux-mêmes, par affaiblissement du signal de l'œil privé, que ce soit par un mécanisme de modification de la transmission synaptique (dépression) ou par modification de l'interaction compétitive entre les deux yeux : il s'agit alors d'une modification qualitative du signal, par modulation de la force synaptique.

b) Modulation de la force de transmission synaptique : activité neuronale et adaptation synaptique

Nous allons maintenant pousser notre étude de cette plasticité des circuits neuronaux en recherchant les mécanismes essentiels de cette capacité d'adaptation des neurones à leur environnement.

Les expériences portant sur les potentiels corticaux évoqués par la stimulation nous renseignent sur les niveaux d'activité électrique relatifs à chaque œil ; en particulier, les potentiels corticaux évoqués par la stimulation de l'œil privé ont une forme anormale et une

amplitude diminuée. Une autre expérience portant sur l'analyse de l'activité afférente et des potentiels corticaux évoqués par la stimulation du nerf optique privé ou non privé met en évidence que l'activité arrivant au cortex par les radiations optiques et l'activité excitatrice géniculocorticale évoquées à partir du nerf optique privé sont d'amplitude plus faibles que celles issues du nerf optique non privé (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

Ce résultat est confirmé par l'étude des effets de la MD sur l'activité synaptique afférente du NGL, comme nous l'avons vu précédemment, qui met en évidence une réduction de la force synaptique donc un signal plus faible généré dans les couches privées du NGL, à l'origine d'un déséquilibre dans les activités relatives des deux yeux, avec une activité neuronale anormale sur les voies privées^{8,9,10}.

On déduit donc de ces études que les signaux provenant des couches privées du NGL sont affaiblis et génèrent une activité électrique corticale diminuée.

On pourrait alors penser que l'activité corticale évolue proportionnellement à l'activité présynaptique : plus l'activité afférente sur les voies relatives à l'œil privé diminue, plus l'activité électrique corticale diminue, et plus les réponses des cellules corticales diminuent. A l'extrême, la suppression de toute activité afférente sur les voies privées pourrait alors être responsable de la perte de réponse des cellules à la stimulation de l'œil privé.

Rittenhouse et al. (1999)²⁴ apportent des précisions sur le rôle de l'activité pré synaptique : ils ont étudié les changements de dominance oculaire chez des chats soumis à deux protocoles de privation monoculaire : certains ont seulement les paupières suturées d'un côté, les autres reçoivent une injection intraoculaire unilatérale de tétrodontoxine (TTX) suivie d'une suture des paupières sur l'œil injecté. La suture unilatérale seule laisse la rétine active spontanément, alors que l'injection de TTX supprime toute activité.

On procède ensuite à des enregistrements corticaux pour déterminer la dominance oculaire des neurones : pour les animaux soumis à une MD par suture simple, on retrouve une nette préférence des cellules pour l'œil non privé (Cf. Fig. 17 : MS pour les animaux privés par suture monoculaire, MI pour les animaux privés par injection de TTX) ; pour les animaux soumis à la TTX, en revanche, on trouve un nombre égale d'unités dominées par l'œil privé et par l'œil non privé²⁴.

La suture des paupières, qui laisse une activité rétinienne résiduelle, provoque donc une dépression significativement plus importante des réponses de l'œil privé que l'injection de TTX, qui élimine toute activité résiduelle afférente.

On voit donc ici l'importance d'une activité présynaptique résiduelle dans les changements fonctionnels induits par la MD dans le cortex visuel²⁴.

De plus, il faut également tenir compte de l'importance de l'activité post synaptique dans la perte de réponse à l'œil privé consécutive à une MD (Hata et Stryker, 1994)²⁵.

En effet, la suppression de l'activité post synaptique des cellules corticales par injection intracorticale d'un agoniste des récepteurs GABA (muscimol) pendant la période de MD entraîne une dominance oculaire de l'œil privé et une suppression de l'expansion des afférences de l'œil ouvert, et la dominance oculaire normale par l'œil ouvert n'est présente que dans les régions qui ne sont pas affectées par le traitement ; précisons que cette suppression est dirigée de façon sélective sur l'activité post synaptique et n'influence en rien l'activité des signaux géniculocorticaux²⁵.

Ces résultats suggèrent que l'activité des cellules post synaptiques joue un rôle capital dans la plasticité anatomique des terminaux afférents dans le cortex visuel en développement, et que la direction de la plasticité corticale dépend de la conductance de la membrane post synaptique ou de la dépolarisation.

De même, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs au glutamate entraîne l'augmentation de la réponse des cellules à la stimulation de l'œil fermé ainsi que du nombre de neurones manquant de sélectivité d'orientation normale ²⁵.

Il semble également, d'après l'étude de Shaw et Cynader (1984) ²⁶, que l'injection chronique de glutamate dans le cortex, en altérant l'activité neuronale, prévient le changement de dominance oculaire en faveur de l'œil fermé, supportant ainsi l'idée qu'une activité corticale post synaptique normale est nécessaire à la plasticité corticale.

Le blocage de l'activité post synaptique, par augmentation de l'inhibition GABA ou modulation de l'excitation glutamatergique dans le cortex, démontre donc le rôle de l'activité post synaptique dans la plasticité corticale. Il met aussi en avant l'importance de l'équilibre entre l'inhibition et l'excitation, que nous verrons dans un paragraphe ultérieur.

Toutes ces données nous amènent à conclure que le mécanisme de plasticité responsable des changements liés à une MD doit prendre en compte à la fois l'activité pré et l'activité post synaptique : il a donc lieu au niveau synaptique, où l'activité (à la fois le patron et la quantité, c'est-à-dire à la fois qualitativement et quantitativement) définit le renforcement ou l'affaiblissement synaptique en modulant la transmission synaptique.

L'activité pré synaptique est un élément important dans le maintien de l'efficacité synaptique, et l'activité post synaptique est capitale pour définir l'affaiblissement ou le renforcement synaptique. En fait, toute la plasticité synaptique réside dans la corrélation de ces deux types d'activité.

Il semble également que la corrélation de ces activités soit importante dans le mécanisme d'action de la BD : l'étude de Callaway et Katz (1991) ²⁰ souligne son implication dans la réorganisation axonale nécessaire à la mise en place définitive des colonnes d'orientation à partir des circuits corticaux horizontaux. Cette corrélation est en effet indispensable pour la distinction entre les cibles correctes et incorrectes : les colonnes corticales avec une sélectivité similaire à l'orientation nécessitent une activation synchronisée.

Il existe en fait deux théories de plasticité synaptique : le mécanisme homosynaptique et le mécanisme hétérosynaptique (Blais et al., 1999) ²⁷. Les deux sont dépendantes de facteurs communs, mais diffèrent par leurs bases moléculaires et physiologiques. Nous allons rapidement présenter ces théories afin de souligner les facteurs qui interviennent dans la force synaptique, et donc dans la sélection des circuits neuronaux.

La plasticité hétérosynaptique correspond à une compétition des signaux pour une ressource limitée : il s'agit alors d'une compétition spatiale. En fait, les axones représentant les deux yeux entrent en compétition pour l'espace synaptique cortical, et ces interactions compétitives entre les voies privées et non privées sont la base du mécanisme binoculaire compétitif ²⁷, que nous allons voir dans le paragraphe suivant.

La modélisation de ce mécanisme sous forme d'équation mathématique nous permet de mettre en évidence les facteurs clefs :

$$\dot{m} = f(c)d - g(c)m$$

où m est le vecteur de force synaptique, d et c sont les activités pré et postsynaptique de la cellule, respectivement, et $f(c)$ et $g(c)$ sont des fonctions de l'activité postsynaptique.

Cette équation modélise que dans cette théorie, la force synaptique dépend de l'activité pré et post synaptiques.

La plasticité homosynaptique correspond à une compétition des patrons de signaux dans le temps : il s'agit alors d'une compétition temporelle. Elle explique la perte de réponse des cellules à la stimulation de l'œil privé par les mécanismes de dépression synaptique à long terme (LTD) et le renforcement de la force synaptique pour les réponses relatives à l'œil ouvert par la potentialisation à long terme (LTP)²⁷.

La modélisation mathématique de cette modification synaptique correspond à :

$$\dot{m} = \Phi(c, \theta_M)d$$

où θ_M est le seuil de modification et $\Phi(c, \theta_M)$ est une fonction de modification synaptique qui détermine le changement de la force m en fonction de la dépolarisation postsynaptique (c).

Nous reverrons cette équation en détail dans un paragraphe ultérieur.

Dans cette théorie, comme dans la précédente, la force synaptique dépend de l'activité pré et post synaptiques.

On a donc mis en évidence deux mécanismes de plasticité synaptique dépendants de l'activité, c'est-à-dire une capacité des synapses à moduler leur force en fonction de l'activité pré et post synaptiques qu'elles reçoivent²⁷. Cette capacité d'adaptation synaptique en fonction de l'activité neuronale est la base de toutes les modifications à la fois fonctionnelles et anatomiques retrouvées dans les effets d'une MD, et semble reconnue comme le concept majeur d'adaptation des circuits neuronaux à leur environnement.

Voyons à présent de façon plus détaillée ces deux types de plasticité synaptique.

c) Plasticité hétérosynaptique : compétition binoculaire entre les afférences des deux yeux

-) Mécanismes compétitifs et non compétitifs

Au cours du développement, les neurones peuvent former des synapses, maintenir et/ou perdre celles qui existent déjà. Les mécanismes par lesquels ce processus se réalise peut se diviser en deux grandes catégories : les mécanismes compétitifs et non compétitifs (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

Définitions

Prenons deux neurones A et B qui développent des axones pour innover un neurone C.

Dans le cas d'un mécanisme non compétitif, le développement synaptique du neurone A au neurone C sera indépendant de celui du neurone B au neurone C. Le nombre de synapses formées par A et B avec C dépend de la quantité et du patron d'activité neuronale de chaque circuit A-C et B-C ¹⁶.

Dans le cas d'un mécanisme compétitif, A et B sont en compétition pour l'espace synaptique limité avec C. Le succès des neurones A et B dans cette compétition dépend de la quantité relative d'activité neuronale de chacun pendant le développement ¹⁶.

Si le neurone A développe une activité normale alors que B en présente une anormale, le patron final de développement dépend du mécanisme qui opère.

S'il s'agit d'un mécanisme non compétitif, on trouvera un nombre normal de synapses de A avec C, et un nombre moins important de B avec C.

En revanche s'il s'agit d'un mécanisme compétitif, le neurone B créera moins de synapses avec C et A en créera d'avantage, de façon complémentaire ¹⁶.

Il faut noter que pour chaque mécanisme, les effets peuvent être observés sur le site postsynaptique C comme sur le site présynaptique A ou B.

En général, les mécanismes non compétitifs contrôlent le développement des synapses sur la base du signal afférent et/ou de la capacité des neurones à créer ou développer des connexions efférentes. Le développement de ces neurones se réalise indépendamment de tout autre neurone qui n'est pas une source d'afférences. Les mécanismes compétitifs, eux, contrôlent le développement neuronal par interaction entre les cellules, c'est-à-dire que les cellules doivent entrer en compétition avec les autres pour le développement ou le maintien des synapses ¹⁶.

Des stimuli visuels normaux pendant le développement évoquent une activité neuronale normale dans ces cellules et conduisent à des interactions compétitives qui produisent les voies visuelles normales chez l'adulte. Une privation visuelle, en revanche, en créant une activité anormale dans ces cellules, modifie l'efficacité avec laquelle elles peuvent rivaliser avec les autres pour les connexions centrales ¹⁶.

Mécanismes binoculaires compétitifs et non compétitifs pendant le développement

On peut définir un mécanisme de compétition binoculaire comme un processus d'interactions compétitives entre les voies centrales relatives à chaque œil, conduisant à la formation ou au maintien des synapses de ces voies.

Un mécanisme binoculaire cortical non compétitif correspond à la formation des connexions géniculocorticales relatives à un œil indépendamment de l'activité et du développement des voies relatives à l'autre œil ¹⁶.

Il existe deux stratégies pour identifier ces deux mécanismes pendant le développement et savoir lequel est responsable des changements constatés dans les voies visuelles après une MD ¹⁶.

Premièrement, on peut comparer les effets d'une MD (privation asymétrique) avec ceux d'une BD (privation symétrique).

Deuxièmement, on peut comparer les effets d'une privation sur le segment binoculaire ou monoculaire du NGL.

- En effet, l'étude parallèle de la MD et de la BD nous renseigne sur l'intervention de ces mécanismes en se basant sur l'hypothèse qu'il n'y a pas ou peu de compétition binoculaire pendant la BD, donc les anomalies qui en résultent reflètent un mécanisme non compétitif. Les anomalies produites par la MD sont considérées comme le résultat d'une interaction non équilibrée entre les deux yeux si la BD produit des anomalies analogues à un degré moins sévère.

Wiesel et Hubel ont été les premiers à mettre en évidence une atteinte moindre des propriétés de réponse corticales par la BD que par la MD, suggérant alors que cette dernière met en jeu un déséquilibre compétitif entre les deux yeux. En effet, la MD conduit à une réponse de seulement 10% des cellules corticales à l'œil fermé. Si cet effet était dû à un mécanisme non compétitif, la BD devrait entraîner une réponse encore plus faible des cellules aux deux yeux, c'est-à-dire être l'équivalent du double des effets de la MD ¹⁶.

- Une alternative pour différencier les deux types de mécanisme consiste à comparer les anomalies des segments privés mono et binoculaires du NGL d'un animal soumis à une MD, en se basant cette fois sur l'hypothèse que les anomalies dues à un mécanisme non compétitif se retrouvent dans le segment monoculaire puisqu'il ne peut s'y produire d'interactions binoculaires, alors que les effets d'un mécanisme compétitif apparaissent sous la forme d'anomalies plus marquées dans le segment binoculaire que monoculaire.

Donc, si les anomalies suivant la privation ont une sévérité égale dans les deux segments, on pense à un mécanisme non compétitif ; en revanche si les anomalies sont essentiellement localisées dans le segment binoculaire, on suggère un mécanisme compétitif. Et une combinaison des deux mécanismes donne des modifications des deux segments avec une atteinte plus marquée du segment binoculaire.

La privation monoculaire ayant des effets plus marqués sur la dominance oculaire des neurones du cortex visuel primaire que la privation binoculaire, et plus marqués également sur le segment binoculaire que monoculaire, on peut affirmer que la plasticité de dominance oculaire lors du développement reflète des interactions compétitives pour l'espace synaptique entre les signaux des deux yeux.

Exemple de compétition binoculaire

L'étude de Shatz et Stryker (1977) ⁵, décrite plus haut, souligne que 20% de cellules de la quatrième couche corticale apparaissent résistantes aux effets de la MD, d'un point de vue anatomique comme physiologique. Chez le Chat adulte, environ 20% des cellules de la couche IV sont guidées de façon monoculaire par l'œil controlatéral, et une fraction similaire par l'œil ipsilatéral.

Cette coïncidence entre ces deux fractions soulève une idée : les cellules destinées à être monoculaires seraient résistantes aux effets de la privation, alors que celles guidées de façon binoculaire seraient impliquées dans le changement de dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert, ceci par un mécanisme d'interaction compétitive entre les deux yeux. En fait, lorsqu'une cellule binoculaire n'est pas stimulée par un œil donné, le signal de cet œil serait éliminé de la compétition.

De nombreux auteurs ont suggéré l'existence de cette compétition entre les afférences des deux yeux pour l'espace synaptique et cortical (Hebb, 1949 ¹⁷², Sherman et Spear, 1982 ¹⁶, Hubel et al. 1977 ³), dont l'altération par une privation monoculaire mènerait au déséquilibre de distribution des projections de chaque œil sur la carte corticale de la couche IV, ainsi qu'à la dominance oculaire des cellules par l'œil ouvert.

Une illustration de cette compétition binoculaire provient des données sur le développement des colonnes de dominance oculaire dans la couche IV : chez le Chat comme chez le Singe, les afférences axonales géniculocorticales desservant les deux yeux sont initialement mêlées dans la couche IV, puis le patron adulte émerge par une ségrégation progressive des deux ensembles d'afférences en patches spécifiques de chaque œil, ou colonnes de dominance oculaire, débutant pendant la troisième semaine de vie chez le chaton, et atteignant son degré final après la sixième semaine (Hubel et Wiesel, 1970) ¹. Or le début de la période critique pour la MD (sensibilité du cortex aux effets d'une privation monoculaire) se situe durant la quatrième semaine ¹, moment propice au processus de compétition, la ségrégation ayant commencé mais n'ayant pas terminé de se mettre en place.

Cette ségrégation est alors altérée ou interrompue par une privation monoculaire qui déséquilibre l'activité neuronale afférente en faveur de l'œil non privé et entraîne donc, comme nous l'avons vu plus haut, des projections plus grandes des axones relatifs à l'œil non privé, qui se manifestent dans ce cas précis par des colonnes de dominance oculaire plus larges sur la carte corticale. La MD perturbe donc la maturation des colonnes de dominance oculaire en donnant un avantage compétitif à l'un des deux yeux.

Une autre situation altérant la coopération des deux yeux correspond au strabisme : la section expérimentale d'un muscle extraoculaire entre la 3^{ème} et la 5^{ème} semaine de vie entraîne une déviation de l'œil et interrompt alors l'activité coordonnée des deux yeux (Hubel et Wiesel, 1974) ²⁸.

Lorsque les animaux sont réexaminés un an plus tard, ils ont une acuité normale sur les deux yeux mais ont perdu la capacité à fusionner les images des deux yeux au niveau cortical. De plus, peu de cellules corticales sont dirigées par l'œil anormal et il manque fortement de cellules binoculaires (Cf. Fig. 18); ces dernières ont en fait perdu le signal provenant de l'œil non dominant. Comme dans le cas d'une privation monoculaire, l'œil dévié a été affaibli dans sa capacité à diriger les cellules corticales ²⁸.

La perte des cellules binoculaires chez le Singe comme chez le Chat sous l'effet d'une privation supporte l'idée que, pour que les cellules corticales continuent à recevoir un signal binoculaire, les deux yeux doivent travailler en coopération et en synchronisation. Si les deux yeux n'agissent pas ensemble, l'un des deux signaux disparaît.

De plus, le maintien d'un signal donné dépend du taux de dépolarisation des cellules post synaptiques ; ce lien entre l'activité des cellules post synaptiques, la force synaptique, et l'affaiblissement du signal a été vu dans le paragraphe « activité neuronale et adaptation synaptique ».

L'expérience de Issa et al. (1999) ⁴, décrite plus haut, a également souligné le mécanisme du strabisme : une activité corticale égale en provenance des 2 yeux maintient la balance appropriée entre les signaux oculaires des deux yeux, mais l'activité n'étant pas corrélée, les interactions binoculaires sont minimisées, et la monocularité augmente.

Pour illustrer la nécessaire synchronisation des deux yeux, nous pouvons citer l'expérience de Hubel et Wiesel (1974) ²⁸ sur un Singe, à qui ils ont suturé un œil, et exposé l'autre à des lignes verticales uniquement. Cela résulte en fait en différentes conditions de privation en fonction des populations de cellules corticales : les cellules avec une préférence d'orientation verticale sont privées de façon monoculaire, et les cellules avec une préférence d'orientation horizontale sont privées de façon binoculaire.

Des enregistrements ont ensuite permis d'établir les diagrammes de dominance oculaire de façon distincte pour les cellules orientées horizontalement et celles orientées verticalement, et il apparaît clairement que le diagramme des cellules orientées horizontalement correspond à un diagramme de privation binoculaire, avec un manque très prononcé de cellules binoculaires et des cellules dirigées de façon monoculaire par un œil ou par l'autre, alors que

le diagramme des cellules orientées verticalement correspond à un diagramme de privation monoculaire, avec des cellules dirigées de façon monoculaire par l'œil exposé uniquement.

Cette expérience démontre, comme nous l'avons déjà vu dans un paragraphe précédent, qu'une privation influence non seulement les signaux thalamo corticaux par l'affaiblissement lors d'une action désynchronisée des yeux, mais aussi les connexions corticales en elles-mêmes sans atteinte des signaux.

Enfin, Blakemore et al. (2002) ²⁹ ont souligné l'importance des mécanismes associatifs et coopératifs corticaux, en mettant en évidence que la corrélation des signaux des deux yeux est essentielle pour la récupération visuelle des neurones après une période de MD.

Comme on l'a vu, la MD a des effets plus rapides et plus sévères que la BD sur la dominance oculaire des neurones du cortex visuel primaire. C'est sur cette donnée qu'est basée l'hypothèse selon laquelle la plasticité de dominance oculaire reflète des interactions compétitives pour l'espace synaptique entre les signaux des deux yeux. Les niveaux relatifs d'activité évoquée par l'expérience visuelle dans les afférences des deux yeux déterminent alors les changements fonctionnels en réponse à une stimulation visuelle anormale.

Cependant, si l'œil initialement fermé d'un chaton soumis à une MD est simplement réouvert, la récupération physiologique et comportementale est importante, suggérant alors que d'autres mécanismes non compétitifs déterminent le degré de récupération post MD. En effet, juste après la réouverture de l'œil, les signaux provenant de l'œil non privé dominent le cortex visuel primaire. En revanche, lors d'une période de vision binoculaire normale, il y a une récupération importante de l'œil privé. Mais cette récupération est fortement réduite si l'axe des deux yeux est modifié par un strabisme, soulignant alors l'importance de la corrélation de l'activité entre les deux yeux.

Ce degré de corrélation des signaux influence la binocularité des neurones pendant le développement post natal du cortex visuel. L'équilibre de ces signaux synaptiques entre les deux yeux dépend du fait que l'un des deux signaux agit comme un tuteur lors d'un mécanisme d'apprentissage associatif pour la modification synaptique, et cette modification synaptique dépend de l'activité synaptique intégrée.

Ces différentes formes de privation ou d'expérience anormale soulignent clairement l'importance du processus qui gouverne l'équilibre entre les deux yeux, permettant au cortex d'intégrer les informations d'une manière appropriée. Les facteurs qui interviennent dans la formation et le maintien de cet équilibre sont donc la compétition et la synchronisation des signaux provenant des deux yeux. Si ces processus sont biaisés précocement, le système peut être altéré de façon permanente.

Mécanisme de la compétition binoculaire

Le mécanisme moléculaire qui intervient dans cette compétition a été étudié par Cabelli et al. (1995) ³⁰, qui ont mis en évidence le rôle de la neurotrophine 4/5 (NT 4/5) et celui du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) dans la compétition synaptique dépendante de l'activité entre les axones des deux yeux.

Ils ont en effet réalisé une infusion de NT 4/5 ou de BDNF dans le cortex visuel primaire du chat et ont constaté une inhibition de la formation des colonnes de dominance oculaire à

l'endroit exact de l'injection, et nulle part ailleurs. L'injection de NGF (Nerve Growth Factor) ou NT 3 n'affecte pas les colonnes de dominance oculaire.

Ces observations suggèrent l'intervention de TrkB, le récepteur commun pour la NT 4/5 et le BDNF, dans la ségrégation des axones du NGL sur la couche IV et démontrent le rôle des neurotrophines liées au TrkB dans le contrôle dépendant de l'activité des branchements axonaux.

Le développement des connexions nerveuses implique donc une compétition entre les axones pour les neurotrophines, relarguées par les cellules innervées par les axones. La manière précise dont les neurotrophines régulent la croissance des axones, en particulier la quantité de récepteurs aux neurotrophines, détermine quels patrons d'innervation doivent se développer

30

Nous arrivons donc à la conclusion que le développement des voies visuelles repose sur des interactions compétitives entre les afférences des deux yeux pour l'espace synaptique et cortical.

L'altération de cette compétition au cours d'une privation monoculaire (asymétrique) mène au déséquilibre entre les signaux des deux yeux générés par le NGL et entre les niveaux relatifs d'activité évoquée dans les afférences des deux yeux, aboutissant aux changements fonctionnels et anatomiques consécutifs à une MD. Les cellules corticales recevant les afférences de cet œil prennent d'avantage d'espace synaptique, cédé par les cellules reliées à l'œil privé, et les arbres axonaux terminaux non privés se développent en conséquence, entraînant une complexité et un nombre de synapses géniculocorticales plus importants d'un côté que de l'autre. Ainsi s'organisent la distribution des projections de chaque œil sur la carte corticale en faveur de l'œil ouvert et les changements de dominance oculaire qui lui sont corrélés.

d) Plasticité homosynaptique : potentialisation et dépression à long terme

-) Définition mathématique et interprétation

Reprenons l'équation mathématique à la base de la théorie de Bienenstock-Cooper-Munro (1982)³¹, pionniers du mécanisme de plasticité homosynaptique :

$$\dot{m} = \Phi(c, \theta_M) m$$

où θ_M est le seuil de modification et $\Phi(c, \theta_M)$ est une fonction de modification synaptique qui détermine le changement de la force m en fonction de la dépolarisation postsynaptique (c).

D'après les courbes représentant Φ en fonction de c (Cf. Fig. 19), on en déduit que pour une faible dépolarisation postsynaptique, la fonction $\Phi(c, \theta_M)$ est négative, donc la force synaptique est négative, il s'agit d'une dépression synaptique à long terme (Long Term Depression, LTD) ; en revanche, pour une forte dépolarisation postsynaptique, la fonction est positive, donc la force synaptique aussi, il s'agit d'une potentialisation synaptique à long terme (Long Term Potentiation, LTP); le point d'intersection entre LTP et LTD correspond au seuil de modification θ_M dont la valeur n'est pas fixée mais varie en fonction de l'activité du neurone postsynaptique³¹.

En effet, le changement dans l'efficacité synaptique d'une synapse donnée dépend non seulement de l'activité pré et post synaptiques, mais aussi d'une valeur moyenne de l'activité post synaptique correspondant au seuil de modification. En fait, Φ_M augmente après une période d'activité augmentée, favorisant alors la dépression synaptique, et diminue après une période d'activité diminuée, favorisant la potentialisation synaptique³¹.

Finalement, l'activation d'un signal excitateur entraîne soit une augmentation, soit une diminution de l'efficacité synaptique selon que l'activité coïncidente du neurone postsynaptique se trouve au dessus ou en dessous d'une valeur critique, correspondant au seuil de modification. On aura donc une LTP si l'activité présynaptique est corrélée avec une forte dépolarisation post synaptique (Cf. Fig. 44B), et une LTD si l'activité présynaptique est corrélée avec une réponse post synaptique insuffisante pour déclencher une LTP.

-) Mécanisme et importance de la LPT et LTD

La définition de la LTP est basée sur une observation : lorsque les neurones pyramidaux de l'hippocampe sont stimulés à haute fréquence, l'amplitude du potentiel excitateur enregistré dans ces neurones est augmenté pour une longue période. Ce processus de renforcement synaptique correspond à une augmentation d'amplitude de la réponse post synaptique à la suite d'une intense activation pré synaptique (courte, inférieure à 1 seconde, mais de fréquence élevée, supérieure à 100 Hz) sur deux neurones actifs simultanément.

Il s'agit donc de mécanismes de modulation de la force synaptique qui, selon l'intensité de l'activation pré synaptique, adaptent l'amplitude de la réponse post synaptique pour renforcer ou affaiblir la synapse qui relie les deux neurones actifs.

Voyons rapidement le déroulement de ce mécanisme³².

Mécanisme de la LTP/LTD

Ces mécanismes sont basés sur le glutamate, neurotransmetteur principal relâché dans ces synapses, sur les récepteurs NMDA (N-Méthyl D-Aspartate) et AMPA, sièges d'une dépolarisation lorsque le glutamate s'y fixe, et sur le flux d'ions Ca, premier maillon d'une cascade de réactions biochimiques responsables du changement d'efficacité de la synapse. Lors de LTP, la stimulation à haute fréquence provoque la libération de glutamate qui se fixe sur les récepteurs AMPA (AMPAr), couplés aux récepteurs NMDA (NMDAr), provoquant alors une activation soutenue des AMPAr et en conséquence une dépolarisation du potentiel membranaire du neurone post synaptique.

Cette dépolarisation importante et la fixation concomitante de glutamate sur les NMDAr permet alors une entrée massive d'ions Ca dans la cellule post synaptique, messagers intracellulaires responsables de l'initiation d'une cascade moléculaire enzymatique (Cf. Fig. 20 : calmoduline, CaM kinase...).

Ces différentes réactions sont responsables d'une augmentation de la dépolarisation synaptique, de la fabrication de nouveaux récepteurs au glutamate, de la sensibilité des récepteurs au glutamate ainsi que d'une construction dendritique.

Dans un second temps, la cascade de réactions active les gènes précoces, responsables d'une synthèse protéique augmentée (protéines structurales pour de nouvelles synapses, nouvelles kinases, protéines de récepteurs membranaires, molécules d'adhésion, ...). L'activation rapide de ces gènes précoces est une étape clé : ils agissent comme des commutateurs moléculaires contrôlant l'expression de gènes cibles, appelés gènes tardifs, qui

commandent à leur tour la synthèse de protéines effectrices et assurent la stabilisation des changements synaptiques et la formation de nouveaux contacts synaptiques.

On observe ainsi sur plusieurs jours des vagues d'expression de différents gènes : l'expression des kinases (CamKII, PKC et ERK) est augmentée dans une fenêtre temporelle de quelques heures à un jour, alors que les récepteurs du glutamate sont surexprimés entre 2 et 4 jours après l'induction de la PLT (Cf. Fig. 21).

Les modifications synaptiques dépendantes de l'expérience nécessitent donc l'activation des neurones corticaux, mais il existe aussi un seuil que cette activation doit dépasser pour être efficace : il s'agit du seuil d'excitation des canaux calciques voltage dépendants, nécessaire pour permettre l'entrée de Ca dans la cellule et l'enclenchement de toute la cascade moléculaire.

En plus de ces modifications post synaptiques responsables d'une amplification de la réponse, on suppose des modifications pré synaptiques par l'action d'un messenger rétrograde (oxyde nitrique NO) qui reviendrait vers la cellule pré synaptique pour y augmenter la libération de glutamate.

La LTD est le phénomène inverse, qui conduit à une mise sous silence de la synapse. Son rôle premier fut identifié dans le cervelet, lors de la mémoire implicite procédurale, où les réseaux neuronaux impliqués dans des mouvements erronés sont inhibés par la mise sous silence de leurs connexions synaptiques. Elle fut ensuite, comme la LTP, identifiée dans d'autres régions cérébrales.

Elle possède globalement les mêmes principes biochimiques que la LTP, mais de façon contraire : une stimulation à basse fréquence génère une faible entrée intracellulaire de Ca, puis une cascade biochimique d'évènements tendant à ramener l'amplitude du potentiel post synaptique au niveau de base ³².

On assiste ainsi, au niveau cellulaire, à une *conversion* des *signaux extracellulaires* d'activation en *changements fonctionnels* des connexions neuronales.

Il y a donc une action à tous les niveaux cellulaires pour amplifier la réponse post synaptique en agissant sur l'excitabilité et la sensibilité des récepteurs, sur la dépolarisation membranaire, sur la densité des récepteurs, sur la quantité de neurotransmetteur, dans un premier temps, correspondant à la phase d'induction de la LTP ³².

Importance de ces mécanismes de modulation synaptique

Rittenhouse et al. (1999) ²⁴ ont recréé in vitro les conditions nécessaires à la production d'une dépression synaptique, afin de renforcer la théorie de Bienenstock-Cooper-Munro en démontrant que la LTD peut expliquer la plasticité de dominance oculaire dans le cortex visuel.

Ils ont en effet établi le parallèle entre la dépression synaptique causée par la MD in vivo et la LTD in vitro, et ont démontré que, comme la dépression in vivo, la LTD est régulée par l'âge, l'activité des récepteurs NMDA et les neuromodulateurs (sérotonine, acétylcholine et norépinephrine).

On peut donc conclure que la LTD est un mécanisme qui intervient au niveau cortical et qui peut justifier, au moins en partie sinon totalement, la perte de réponse corticale aux signaux visuels d'un œil privé de vision.

Cependant, Hensch (2004)³³ souligne certaines failles dans ce modèle : en effet, même si il est tentant d'attribuer la perte de réponse pour l'œil privé à l'intervention de la LTD, et le gain pour l'œil non privé à l'intervention de la LTP, il semblerait que ces mécanismes homosynaptiques n'expliquent pas tout.

En effet, une surexpression de la neurotrophine BDNF chez des souris mutantes empêche la survenue de la LTD dans le cortex visuel, mais ne bloque pas la perte de réponse à l'œil fermé

33

Ces modèles semblent donc intervenir dans la plasticité corticale mais ne sont pas les seuls à justifier les effets physiologiques et anatomiques d'une MD. C'est pourquoi il faut aussi se pencher sur les circuits locaux intrinsèques et l'existence d'un équilibre entre l'excitation et l'inhibition corticale qui pourrait justifier les cascades moléculaires et la sélection des circuits neuronaux qui en résulte. Nous reverrons cela dans un paragraphe ultérieur.

-) Importance des récepteurs NMDA dans la plasticité synaptique

Il faut noter le rôle essentiel et central des récepteurs NMDA (NMDAr) capables de détecter simultanément la fixation du glutamate et la dépolarisation post synaptique. Ces propriétés associatives en font un élément clef de la LTP et de la modulation de la force synaptique.

L'activation de ces récepteurs contribue à une transmission synaptique excitatrice normale et ces NMDAr semblent être la base des modifications dépendantes de l'expérience des connexions synaptiques.

De nombreuses études démontrent le rôle central des NMDAr par l'utilisation d'un blocage pharmacologique avec l'antagoniste sélectif 2-amino-5-phosphonovaleric acid (APV) ou par la mise hors service d'un gène impliqué dans sa construction, qui empêchent l'incidence de la plasticité synaptique.

En effet, Bear et al. (1989)³⁴ ont mis en évidence que l'utilisation d'APV interrompt la déconnexion des voies privées après une MD, démontrant le lien entre la plasticité synaptique corticale et les récepteurs NMDA.

Roberts et al. (1998)³⁵ utilisent, quant à eux, la suppression de la fonction des récepteurs NMDA par l'utilisation de nucléotides complémentaires de l'ARNm codant pour la sous unité R1 des NMDAr.

Ils agissent ainsi directement sur un gène impliqué dans la construction de ces NMDAr, et obtiennent une suppression des événements synaptiques dans lesquels sont impliqués les NMDAr et une diminution de la plasticité corticale de dominance oculaire.

Ils confirment donc de façon sélective l'importance des NMDAr dans la plasticité visuelle.

Par la même technique, Mower et al. (2001)³⁶ ont démontré que la suppression de la fonction des NMDAr empêche le développement de la sélectivité à l'orientation dans le cortex visuel primaire du Furet, mettant ainsi en évidence pour la première fois le rôle des NMDAr dans la maturation des propriétés de sélectivité des cellules corticales.

Enfin, Carmignoto et Vicini (1992)³⁷ ont étudié le lien entre l'évolution de la plasticité synaptique et les propriétés fonctionnelles des NMDAr, afin de déterminer si la réduction de la plasticité au cours du développement est associée à une modification de ces propriétés dans le cortex visuel du rat en développement.

Ils ont étudié les réponses des NMDAR en analysant les événements excitateurs post synaptiques (EPSC, « excitatory postsynaptic currents ») évoqués par la stimulation des neurones de la couche IV, et ont constaté une réduction dans la durée des EPSC véhiculés par les NMDAR au cours du développement normal : ces EPSC sont en effet plus longs chez les jeunes rats que chez les adultes, et cette durée décline progressivement avec l'âge, parallèlement à la réduction de la plasticité synaptique au cours du développement.

Cette diminution semble liée à une atteinte de la durée d'ouverture des canaux des NMDAR : en effet, plus la durée des EPSC est importante, plus l'influx calcique intra cellulaire est important, et plus la cascade d'événements intracellulaire se met en place, à l'origine de l'initiation de la LTP et du renforcement synaptique. Cette modification dans l'ouverture des canaux des NMDAR serait elle-même due à une altération de la composition de ces récepteurs en sous unités³⁷.

La modulation de ces NMDAR serait donc à l'origine de l'initiation de la LTP, et de ce fait du renforcement des connexions synaptiques adéquates.

Ils ont alors conclu au rôle crucial de ces récepteurs NMDA dans les modifications synaptiques dépendantes de l'expérience dans le cortex visuel en développement et dans la modulation de la force synaptique.

La diminution progressive dans la durée des EPSC au cours du développement, dépendante de l'expérience sensorielle, est donc liée à l'évolution de la plasticité synaptique : cette modulation des EPSC et donc de la fonction des NMDAR pourrait constituer un mécanisme de contrôle de la conversion d'une synapse capable d'exprimer une forte plasticité en une synapse stable³⁷.

-) Importance des voies cAMP dans la plasticité synaptique

Le signal véhiculé le long des afférences thalamo corticales est un signal sous forme électrique, codé en potentiels d'action. Il est donc nécessaire de trouver un transducteur du signal capable de convertir les informations électriques en croissance dendritique, et il pourrait s'agir d'un messager intracellulaire.

Daw et al. (1996)³⁸ ont mis en évidence que la stimulation des récepteurs métabotropiques au glutamate (troisième type de récepteur au glutamate, après les AMPAR et les NMDAR) entraîne une augmentation des niveaux de cAMP, et ceci de façon excessivement corrélée avec le déroulement temporel de la période critique, c'est à dire que le niveau de cAMP atteint un pic à 5 semaines, décline rapidement sur les 10 semaines suivantes puis se stabilise à un bas niveau à l'âge adulte.

En fait, une activation synchrone de plusieurs récepteurs au glutamate produirait une augmentation de l'activité basale de cAMP, déterminante du pic de la période critique ; ces récepteurs glutamate et cette activité cAMP seraient donc deux facteurs essentiels de la plasticité corticale³⁸.

-) Lien entre l'apoptose et la LTD

Nucci et al. (2003)³⁹ ont mis en évidence chez le Rat, par des techniques d'imagerie, qu'une privation monoculaire est associée à une mort cellulaire responsable d'une diminution progressive dans le nombre total de cellules viables du NGL.

Les auteurs ont de plus émis l'hypothèse que cette apoptose dans le NGL et la LTD dans le cortex étaient liées.

En effet, comme pour la dépression synaptique, ils ont mis en évidence la nécessité d'une activité pré synaptique résiduelle pour l'induction de la mort neuronale dans le NGL, en montrant qu'une section du nerf optique prévenait cette mort cellulaire. Ils ont alors suggéré que l'apoptose dans le NGL représentait un changement morphologique consécutif à l'induction corticale de la LTD.

Les mécanismes neurochimiques impliqués dans la LTD corticale, à savoir le glutamate et ses récepteurs NMDA, pourraient être impliqués de façon rétrograde dans la mort des neurones géniculaires³⁹.

Cette idée semble confirmée par les études montrant que l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs NMDA a, en plus de ses effets sur la diminution de plasticité corticale, une action sur la taille des cellules géniculaires. Les voies glutamatergiques sont donc impliquées dans le mécanisme d'apoptose géniculaire induite par la MD³⁹.

De plus, les auteurs ont observé que l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques autres que le NMDA a aussi un effet de prévention sur la perte cellulaire dans le NGL. Enfin, ils ont identifié l'intervention des ions Ca dans le mécanisme apoptotique comme stimulateur de la production d'oxyde nitrique (NO).

Il semble donc que pendant les premières semaines de vie, une stimulation excessive des récepteurs glutamatergiques augmente la synthèse de NO, responsable du mécanisme d'apoptose induite par MD, et que ces changements morphologiques dans le NGL soient consécutifs à l'induction de la LTD corticale.

Nous avons donc vu un mécanisme de plasticité homosynaptique impliquant, sur deux neurones actifs de façon concomitante, soit une potentialisation, soit une dépression synaptique selon l'intensité de la stimulation pré synaptique et le niveau de réponse post synaptique. Il s'agit en fait d'une amplification ou d'une diminution de la transmission synaptique à long terme, permettant, grâce à l'énorme capacité de plasticité des synapses, un remodelage des réseaux neuronaux par l'expérience.

e) Balance entre les circuits excitateurs et inhibiteurs

Le rôle des circuits excitateurs, tels que ceux mettant en jeu le glutamate, a déjà été largement vu précédemment ; en revanche, le rôle des circuits inhibiteurs a été seulement évoqué pour leur intervention possible dans la suppression fonctionnelle des signaux de l'œil privé par l'œil non privé.

-) Rôle des circuits inhibiteurs et excitateurs dans la plasticité

Comme nous venons de le voir, après une brève période de MD dans les premières semaines de vie, les signaux provenant de l'œil privé sont fonctionnellement affaiblis, par réduction de la force synaptique, puis modifiés de façon anatomique par modulation des arbres axonaux et de leurs projections sur le cortex.

Mais la façon dont l'altération des niveaux d'activité neuronale est détectée pour produire les changements des connexions corticales reste inconnue. L'intervention d'interactions inhibitrices entre les signaux pourrait jouer un rôle, d'après les profonds effets sur l'activité corticale des manipulations pharmacologiques des récepteurs GABA pendant une période de MD.

Mower et al. (1989) ²³ ont démontré le rôle augmenté de l'inhibition GABA dans la dominance oculaire du cortex visuel des Chats soumis à une expérience visuelle monoculaire anormale.

En effet, ils ont comparé les effets d'un antagoniste GABA (bicuculline) sur la dominance oculaire des neurones de chats normaux et de chats soumis à une privation monoculaire (MD, strabisme, élevage à l'obscurité puis MD).

Leurs résultats montrent que seulement 17% des cellules montrent des changements de dominance oculaire chez les chats normaux, contre 50% chez les chats soumis à une expérience anormale monoculaire.

Ils ont alors conclu que l'inhibition GABA jouait un rôle plus important chez les chats présentant une dominance oculaire anormale, et ont suggéré un biais dans le système GABA, initié par les altérations du patron de signaux excitateurs, et responsable de la dominance oculaire anormale.

Afin de déterminer plus précisément le rôle de l'activité inhibitrice endogène dans la plasticité corticale, Hensch, Stryker et al. (1998) ⁴⁰ ont créé des souris déficientes en une isoforme d'une enzyme intervenant dans la production du GABA, la glutamic acid decarboxylase 65 (GAD 65, qui participe à la concentration totale de GABA pendant le développement postnatal), en posant l'hypothèse qu'une perte de cette isoforme réduirait de façon sélective la transmission inhibitrice intrinsèque.

La première conséquence de cette déficience est une activation augmentée en réponse à une stimulation visuelle ; en effet, les souris déficientes en GAD65 montrent une sensibilité extrême à la stimulation visuelle, au pic de la période critique, après une période d'obscurité, sensibilité évaluée par l'expression du gène précoce *zif268* comme marqueur endogène de l'activité neuronale ⁴⁰.

La seconde conséquence de cette déficience est une absence de changement dans la dominance oculaire des cellules corticales suite à une MD : les cellules continuent en effet à répondre normalement de façon plus marquée à l'œil controlatéral ⁴⁰.

Mais on peut se demander si le défaut de plasticité corticale est dû à une altération des circuits corticaux et de leur mécanisme de plasticité, ou bien à une réduction de l'inhibition corticale. Les auteurs ont alors réalisé des injections intraventriculaires de diazépam parallèlement à la MD, et ont constaté que les souris déficientes en GAD65 traitées aux benzodiazépines avaient une plasticité similaire aux souris normales.

Tout ceci les a amenés à conclure que la transmission inhibitrice via les circuits GABA intrinsèques au cortex visuel est à la fois nécessaire et suffisante pour détecter un déséquilibre dans l'activité entre les signaux provenant des deux yeux, et que ces circuits locaux corticaux, réglés de façon à identifier les signaux synchronisés provenant de chaque oeil, déclenchent la réorganisation des connexions intra et thalamocorticales consécutive à une MD.

De plus, une excitation accentuée par l'abolition du changement naturel de la composition en sous unités des récepteurs NMDA au cours du développement modifie le potentiel de plasticité. En l'absence de la sous unité NR2A, les réponses synaptiques des récepteurs NMDA sont prolongées, et la réponse à la MD est affaiblie (Erisir et Harris, 2003) ¹¹⁰.

On a donc une modification de la réponse à la MD par une diminution de l'inhibition corticale (délétion en GAD65) ou augmentation de l'excitation corticale (modification de la composition des sous unités des récepteurs NMDA). Le rétablissement de la plasticité par

l'infusion de diazépam chez les souris déficientes en GAD65 et en NR2A démontre le rôle décisif de l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition (Fagiolini et al., 2003)⁴¹.

C'est donc cet équilibre entre l'excitation et l'inhibition qui détecte la disparité entre les signaux sensoriels en compétition et qui dirige les changements dépendants de l'expérience du cortex visuel.

-) Mécanisme de l'équilibre excitation/ inhibition

Niveau seuil de transmission GABA

On observe que l'activation diffuse des récepteurs GABA avec l'agoniste muscimol, afin de supprimer l'activité corticale, renverse la plasticité en faveur de l'œil privé²⁵, alors que l'augmentation sélective de cette transmission intrinsèque inhibitrice avec des benzodiazépines renforce cette plasticité de dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert⁴⁰.

On peut donc introduire la notion de seuil de transmission GABAergique, déterminant de la réorganisation corticale.

Hensch et Fagiolini (2000)⁴² ont utilisé de souris mutantes déficientes en GAD65 pour étudier plus précisément le rôle du niveau seuil d'inhibition dans la réorganisation et la consolidation des circuits neuronaux.

Ils montrent ainsi que ces souris déficientes en GAD65 ne répondent pas à une MD pendant la période critique classique pour la plasticité ; de plus, à cette période, la réduction dans la libération de GABA due au manque de GAD65 peut être entièrement compensée par des agonistes des benzodiazépines, qui augmentent les réponses post synaptiques au niveau des synapses inhibitrices actives et restaurent la plasticité de dominance oculaire. Les auteurs se sont alors demandé s'il était possible d'exprimer une plasticité chez ces mêmes souris à tout âge, ou seulement pendant cette période dite critique.

Une MD de 4 jours a alors été réalisée chez des souris déficientes adultes recevant ou non du diazépam en injection dans le cortex visuel. La réponse corticale ne change en faveur de l'œil ouvert que lorsque le diazépam est présent pendant la période de MD (Cf. Fig. 23).

Les souris déficientes en GAD65 peuvent donc, lorsqu'elles reçoivent une injection de diazépam, exprimer une plasticité dépendante de l'expérience durant toute leur vie. C'est le premier exemple de modèle animal qui maintient un fort potentiel de plasticité de dominance oculaire à l'âge adulte⁴².

De plus, une MD à long terme produit un changement dans la dominance oculaire chez des souris déficientes âgées de plus de 4 mois : seul un déséquilibre extrême des signaux, présent dans le cas de MD prolongée, peut donc induire une plasticité en l'absence de diazépam chez ces souris déficientes, supportant ainsi l'idée que l'inhibition intracorticale chez ces mutantes se trouve perpétuellement au seuil nécessaire à l'expression de la plasticité.

Les auteurs avancent alors l'hypothèse que les circuits excitateurs et inhibiteurs atteignent un équilibre optimal pendant une période définie de la vie, durant laquelle la plasticité peut s'exprimer, comme nous l'avons déjà vu dans les études précédentes.

Ce niveau d'inhibition intracorticale apparaît comme le déclencheur endogène de l'activation d'une cascade d'évènements qui sous tendent la consolidation synaptique pendant la période critique.

Cascade moléculaire

Hensch (2004)³³ propose une ébauche du modèle de cascades moléculaires situées en aval de la balance GABA/glutamate, à l'origine de la consolidation des circuits neuronaux (Cf. Fig. 24).

Ainsi, la synthèse protéique et la protéolyse extracellulaire semblent requises de façon concomitante pour que les effets de la MD puissent s'exprimer, avec l'intervention de nombreuses protéines (PKA, CaMKII, ERK, CREB) dont le rôle dans la modification physiologique de la dominance oculaire a été démontré par Berardi et al. (2003)⁴³. A l'issue de ces événements moléculaires, le réarrangement des axones thalamocorticaux donne lieu à l'expression de la dominance oculaire.

Rôle des neurotrophines

Hensch et al. (1998)⁴⁰ ont supposé l'existence de signaux moléculaires, tels que les neurotrophines, qui sont réglés de façon très précise sur les patrons spatiotemporels d'activité afin de moduler la libération de GABA.

En effet, l'infusion exogène de BDNF bloque à la fois la plasticité physiologique et anatomique des connexions excitatrices (Hata et al., 2000)⁴⁴. BDNF pourrait en fait établir au préalable un milieu propice à la plasticité en initiant la maturation des circuits GABA, et ensuite participer directement au processus de plasticité de croissance ou survie neuronale. Le BDNF agit plus précisément sur la cascade moléculaire vue précédemment en augmentant l'activité protéolytique dans le cortex visuel⁴⁴.

Maffei (2002)⁴⁵ apporte quelques précisions sur l'action des neurotrophines sur le développement et la plasticité du système visuel des Mammifères, et en particulier le cortex visuel.

NGF et BDNF préviennent tous deux les effets de la MD au cours de la période critique, et BDNF possède, en plus, la propriété intéressante d'accélérer le développement des processus inhibiteurs. Chez les souris transgéniques avec surexpression de BDNF, l'initiation de la période critique pour la plasticité corticale se réalise une semaine plus tôt et se termine de façon précoce par rapport aux souris normales. Ces observations sont parallèles à une augmentation précoce des synapses inhibitrices et des événements inhibiteurs dans les neurones pyramidaux. La LTP, enregistrée dans les couches II et III du cortex visuel, présente des modifications corrélées aux altérations observées au cours de la période critique.

Enfin, l'auteur souligne le rôle des neurotrophines dans le contrôle des MAPkase dans la chaîne moléculaire d'événements qui constitue la base du phénomène de plasticité.

L'hypothèse majeure ressortant de ces études semble donc être l'existence d'un équilibre approprié entre l'excitation et l'inhibition corticales qui pourrait déclencher la mécanique de plasticité et de consolidation synaptique à l'origine de l'émergence des circuits neuronaux, qui resterait latente en l'absence de cet équilibre précis. Les cascades moléculaires initiées par une balance unique excitation/inhibition mèneraient à une consolidation structurale qui marquerait la fin de la période de plasticité. Un déséquilibre de cette balance en faveur de l'excitation, par la prolongation des événements glutamatergiques ou la diminution de la libération de GABA, interromprait donc la plasticité de dominance oculaire. Finalement, cette balance semble déterminer le codage neuronal des signaux sensoriels.

La modulation pharmacologique ou génétique de l'activité inhibitrice intracorticale permettant d'altérer le timing de la période critique, c'est-à-dire de la plasticité, souligne le rôle majeur de l'inhibition dans le système nerveux central : les circuits neuronaux cérébraux

sont interconnectés de façon complexe, et l'émergence d'interneurones inhibiteurs dans cet enchevêtrement semble être l'arbitre essentiel de la plasticité neuronale.

f) Activité neuronale spontanée et induite par l'expérience

Nous avons déjà souligné le rôle de l'activité neuronale dans la sélection de connexions synaptiques par la modulation de la transmission et de l'efficacité synaptique, et donc dans l'établissement des circuits neuronaux.

Cependant, Crair et al. (1998)¹⁷ ont souligné dans leur étude deux types d'activités : l'activité neuronale spontanée, présente en l'absence de toute expérience visuelle, et l'activité neuronale induite par l'expérience, définie par le patron et la quantité de stimuli.

En effet, de nombreuses étapes du développement des voies visuelles ont lieu avant l'ouverture des yeux, *in utero* ou juste après la naissance, donc en l'absence de toute stimulation visuelle.

Comme le démontrent ces auteurs, le développement initial des cartes corticales de dominance oculaire et d'orientation ne nécessite aucune intervention d'une expérience visuelle : l'établissement des positions des colonnes d'orientation et de dominance oculaire dans le cortex visuel a lieu indépendamment de la vision, par simple intervention de l'activité neuronale spontanée endogène. Ainsi, les colonnes d'orientation émergent pendant la seconde semaine postnatale, et les patches de réponse à l'œil ipsilatéral apparaissent, eux, à la 3^{ème} semaine¹⁷.

De la même manière, dans la rétine, il existe un circuit neuronal qui génère des patrons spatiotemporels spécifiques d'activité spontanée ; les potentiels d'action spontanés en forme de vague sont détectables avant toute expérience sensorielle, et cette activité est suffisante pour produire les cartes rétinotopiques (cartes de l'espace visuel) et établir la ségrégation des signaux des deux yeux ayant pour cible le noyau géniculé latéral (Shatz, 1996)⁴⁶.

De ce fait, l'abolition complète de cette activité spontanée (blocage par des agents cholinergiques par exemple), ou l'altération de l'équilibre entre les niveaux d'activité des deux yeux, prévient la ségrégation oculaire normale dans le NGL des Rongeurs, et empêche son organisation laminaire spécifique. (Penn et al., 1998)⁴⁷.

Ainsi, avant que toute transduction des changements environnementaux en signaux électriques soit possible, le développement cérébral doit être dirigé par des mécanismes intrinsèques, indépendants des stimuli sensoriels mais dépendants de l'activité électrique : des patrons structurés d'activité électrique spontanée, qui permettent l'organisation des bases structurales des voies sensorielles.

Finalement, la structure de base des cartes corticales est mise en place grâce à une activité neuronale endogène, mais l'activité neuronale dépendante de l'expérience est essentielle pour la mise en place de caractères spécifiques de ces cartes, ainsi que pour le maintien de la réponse et de la sélectivité des neurones corticaux.

Cette idée soulève la question de l'inné et de l'acquis au niveau des connexions neuronales : le cortex cérébral combine en effet deux stratégies d'organisation très différentes (Lund, 2002)⁴⁸.

Premièrement, il possède un substrat déterminé génétiquement de classes de neurones spécifiques, des règles précises pour les connexions cellulaires, une architecture laminaire dans laquelle les relais des afférences et des efférences et les liens interlaminaires sont prédéfinis par l'activité spontanée.

La seconde stratégie permet une grande labilité dans le développement de ces patrons spatiaux très précis des circuits inter et intralaminaires : c'est l'expérience, et l'activité électrique dépendante de cette expérience, qui permet d'établir la contribution relative des synapses excitatrices et inhibitrices de façon adaptée à l'environnement.

Ainsi, le cortex est façonné par l'expérience précoce de chaque individu, grâce à l'adaptation des réponses aux différentes conditions de stimulation, et l'ajustement du système permet de compenser les déséquilibres qui peuvent affecter les afférences et les circuits⁴⁸.

g) Modulation de la plasticité par les neurohormones

Nous avons auparavant déjà largement vu le rôle des afférences corticales thalamiques dans la plasticité de dominance oculaire du cortex strié. Mais qu'en est-il de la contribution des afférences extra thalamiques ?

Des expériences ont montré que les agents pharmacologiques qui modifient les niveaux de noradrénaline corticale peuvent altérer le degré de plasticité corticale, mais suggèrent aussi la possibilité que d'autres neurotransmetteurs soient impliqués dans cette plasticité.

Ayant déjà mis en évidence l'importance de l'activité post synaptique dans la plasticité corticale, Shaw et Cynader (1984)²⁶ suggèrent une action de la noradrénaline par l'intermédiaire de cette activité : une déplétion chronique de cette catécholamine serait en effet responsable d'une altération de l'activité post synaptique.

Cependant, Bear et Singer (1986)⁴⁹ viennent moduler ce rôle de la noradrénaline en citant certaines expériences dans lesquelles la déplétion de la noradrénaline laisse la plasticité intacte.

Ils proposent donc une explication possible de ces résultats contradictoires, en avançant que les modifications synaptiques corticales pourraient résulter d'une destruction combinée des innervations à la fois noradrénergique et cholinergique, alors qu'une atteinte isolée de l'un des deux systèmes serait sans conséquence.

Ces résultats se basent sur le rôle de l'innervation cholinergique sur trois points : premièrement, il existe des évidences anatomiques et biochimiques selon lesquelles le cortex reçoit une innervation cholinergique très dense pendant la période critique. Deuxièmement, l'action facilitatrice de l'acétylcholine sur la transmission excitatrice corticale augmente la probabilité d'activation post synaptique, comme on l'a vu pour la noradrénaline, condition requise pour les modifications dépendantes de l'expérience de nombreuses synapses excitatrices. Troisièmement, la projection cholinergique semble être une composante importante du système réticulaire ascendant, lui-même impliqué dans la plasticité de dominance oculaire⁴⁹.

Mais une déplétion de l'acétylcholine de façon isolée n'est pas suffisante pour bloquer la plasticité, et le changement dans la dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert n'est prévenu que par la déplétion concomitante de la noradrénaline et de l'acétylcholine.

Ces résultats démontrent donc que la suppression combinée de ces deux systèmes est une condition suffisante pour retarder les modifications synaptiques dépendantes de l'expérience du cortex visuel.

Mais la question de savoir si ces données indiquent un rôle spécifique de la noradrénaline et de l'acétylcholine dans le contrôle de la plasticité corticale reste posée. Comme nous l'avons vu avant, les modifications synaptiques dépendantes de l'expérience requièrent l'activation des neurones corticaux, et cette activation doit dépasser le seuil d'excitation des canaux Ca voltage dépendants.

Ainsi, la déplétion d'un certain nombre de signaux excitateurs extra géniculaires abaisserait l'excitabilité corticale au dessous du seuil nécessaire aux modifications synaptiques. La noradrénaline, comme l'acétylcholine, réduit la perméabilité au K et peut donc augmenter la dépolarisation en réponse à un signal visuel⁴⁹.

D'un autre côté, les actions de ces neurotransmetteurs pourraient être reliées à un contrôle plus spécifique de la plasticité synaptique, par la stimulation de la production de nucléotides et la mobilisation de Ca intracellulaire dans les neurones cibles.

Par conséquent, il est plausible que ces deux neurotransmetteurs régulent, via une phosphorylation dépendante de seconds messagers, un ensemble de protéines commun aux deux molécules, impliqué dans la modification de la transmission synaptique⁴⁹.

On a donc établi quelques mécanismes majeurs impliqués dans la privation monoculaire ou binoculaire.

Pendant une période de vie particulière, la suture d'un œil rend les cellules corticales visuelles essentiellement dirigées par l'œil ouvert, et la suture bilatérale rend ces mêmes cellules peu réactives aux deux yeux. L'idée essentielle reste que ces expériences de privation visuelle ont mis en évidence la *modulation des connexions neuronales par l'environnement sensoriel* pendant une période de vie particulièrement sensible. Cette sensibilité particulière du système nerveux aux influences extérieures représente le mécanisme fondamental grâce auquel l'organisme s'adapte à son environnement pendant la période de croissance et de développement.

Le développement du système visuel est donc basé sur des mécanismes innés, responsables de la mise en place de connexions dépendantes d'une activité neuronale spontanée, qui permettent l'organisation globale et grossière des structures nerveuses visuelles. L'expérience visuelle précoce intervient ensuite, parallèlement à la mise en place des organes sensoriels, pour générer une activité neuronale dépendante de l'expérience, qui permet le remodelage et le maintien ou la disparition des connexions géniculo corticales et intra corticales définitives par le biais d'une réorganisation des arbres axonaux thalamo corticaux et intra corticaux ; ces changements plastiques des branchements synaptiques par élagage ou extension des axones permet la sélection de circuits neuronaux verticaux et horizontaux matures, responsables de la physiologie corticale et des fonctions essentielles des voies visuelles. On a donc une évolution parallèle de l'anatomie des axones et de la physiologie corticale.

2. Privation par élevage à l'obscurité

L'élevage à l'obscurité (DR, « Dark Rearing ») est très différent en modalités et en conséquences de la suture des paupières uni ou bilatérale. En effet, lors d'une privation à l'obscurité, la privation est totale, tout signal lumineux est supprimé, contrairement à la suture des paupières qui laisse passer une lumière diffuse au travers des paupières.

A/ Conséquences anatomiques et fonctionnelles d'une privation totale

a) Conséquences physiologiques corticales : dominance oculaire et propriétés des champs récepteurs

De façon identique à la suture binoculaire, Sherman et Spear (1982) ¹⁶ rapportent que l'obscurité rend les cellules corticales moins réactives, avec un taux anormalement bas de cellules qui répondent à la stimulation. De plus, les cellules qui répondent présentent une variabilité plus grande que la normale.

Pour les champs récepteurs, à nouveau, l'obscurité a les mêmes conséquences que la suture binoculaire des paupières, avec une proportion anormalement élevée de cellules réactives possédant des champs récepteurs non spécifiques. En revanche, contrairement aux effets de la BD, ces derniers semblent avoir une taille normale ¹⁶.

Frégnac et Imbert (1977) ⁵⁰ ont réalisé une étude physiologique corticale de chatons élevés à l'obscurité entre l'âge de P8 et P50.

Ils ont enregistré 1117 cellules, qu'ils ont classifiées dans l'une des catégories suivantes : (a) cellules qui ne répondent pas, avec une activité spontanée très basse et incapables d'être dirigées par un stimulus visuel (b) cellules non spécifiques sensibles à une lumière qui se déplace dans toutes les directions, avec des champs récepteurs très larges (c) cellules immatures (d) cellules spécifiques sélectives à l'orientation, similaires aux neurones adultes, avec des champs récepteurs de petite taille bien définis.

Les résultats des enregistrements cellulaires sont donnés dans la figure 25A, qui montre la distribution des différents types cellulaires dans 3 groupes d'âge chez des chats normaux et des chats soumis à une DR.

On constate que les proportions de cellules non spécifiques chez les animaux privés ne cessent d'augmenter de P17 à P50, pour devenir très prédominantes chez les animaux âgés de 29 à 50 jours, alors que chez les animaux normaux, ce sont les cellules spécifiques qui augmentent considérablement entre P28 et P50.

Cette tendance est bien résumée dans la figure 25B, qui détaille les propriétés des différents types cellulaires à des âges variés. On retrouve la très nette diminution de cellules non spécifiques (de 22,5% à 9% entre P12 et P42) chez les animaux normaux, parallèlement à une augmentation marquée de ces mêmes cellules chez les animaux privés (de 40% à 90% entre P12 et P42).

De plus, cette étude met en évidence que les cellules spécifiques d'une orientation, comme les neurones adultes, sont présentes dès les stades les plus précoces du développement, indépendamment de toute expérience visuelle. Cependant, pour maintenir et développer ces cellules spécifiques après la 3^{ème} semaine de vie, les stimuli visuels sont nécessaires.

Mower et al. (1981) ⁵¹ ont comparé les effets d'une privation binoculaire par suture des paupières et par élevage à l'obscurité sur le développement et la plasticité du cortex visuel de chats.

Ces comparaisons sont basées sur la distribution de dominance oculaire et les caractéristiques de réglage des champs récepteurs des cellules visuelles corticales. Elles examinent le stade de la physiologie corticale après une privation prolongée, ainsi que son évolution lorsque les chatons sont soumis à une privation monoculaire après la privation prolongée par BD ou DR.

Après une obscurité prolongée, les auteurs rapportent que la majorité des cellules corticales sont activées de façon binoculaire, ont une distribution de dominance oculaire identique à celle de chats normaux et ont des champs récepteurs non spécifiques, en accord avec Sherman et Spear (1982) ¹⁶. La vision monoculaire initiée après cette période d'obscurité produit des changements majeurs sur les cellules corticales : la majorité d'entre elles deviennent réactives seulement à l'œil ouvert et semblent avoir une sélectivité d'orientation et de direction normale.

Après une suture des paupières bilatérale, les auteurs rapportent une haute incidence de cellules non réactives avec des champs récepteurs difficiles à définir, ainsi qu'une basse proportion de cellules binoculaires. Ces résultats sont en accord avec les données vues dans le paragraphe sur la privation binoculaire par suture bilatérale. La vision monoculaire suivant cette période de privation entraîne, contrairement à la privation par obscurité, de très légers changements physiologiques, sans évidence de développement préférentiel sélectif de connexions à partir de l'œil ouvert.

Ces résultats permettent de conclure, contrairement à ce que laissent supposer les conclusions de Sherman et Spear, que la privation par obscurité et par suture bilatérale des paupières ont des effets différents sur le développement des cellules corticales. En effet, la stimulation diffuse à travers les paupières lors d'une privation par suture bilatérale semble produire des changements permanents sur la physiologie corticale, qui ne peuvent pas être modifiés par une autre altération visuelle ultérieure ; en revanche, la privation totale par élevage à l'obscurité laisse le cortex dans un état susceptible d'être modifié par une expérience visuelle ultérieure ⁵¹.

Cynader et Mitchell (1980) ⁵² soulignent les mêmes conclusions : leur étude portant sur l'élevage à l'obscurité de chatons pendant 11 à 15 mois met en évidence la réponse intermittente ou l'absence de réponse des unités corticales à la stimulation, et la faible proportion de cellules présentant une sélectivité à l'orientation.

De plus, ces effets de l'obscurité sur le cortex ne sont pas permanents, en accord avec l'étude précédente : une expérience visuelle normale de plusieurs mois à la suite de cette privation entraîne des changements marqués sur les cellules corticales, avec des réponses beaucoup plus fortes et une sélectivité à l'orientation augmentée ⁵².

Ces auteurs ont alors conclu que l'élevage prolongé à l'obscurité provoque une extension de la sensibilité des neurones corticaux à la compétition binoculaire. Ils suggèrent une immaturité corticale des chats soumis à l'obscurité, responsable de la capacité du cortex à être modifié par toute expérience visuelle, normale ou non, survenant à la suite de cette période de privation.

Enfin, White et al. (2001) ¹⁸, qui, comme on l'a vu plus haut, ont étudié la contribution de l'expérience sensorielle à la maturation de la sélectivité à l'orientation dans le cortex visuel du Furet, amènent des conclusions sur les effets de l'obscurité sur les propriétés de sélectivité des cellules corticales.

L'évolution de cette sélectivité en fonction de l'âge des animaux et des conditions de privation (Cf. fig 2b) montre que les animaux soumis à une obscurité totale et les animaux normaux ont une progression similaire de la sélectivité depuis l'ouverture des yeux jusqu'à la 7^{ème} semaine ; en revanche, le degré de sélectivité est significativement plus bas que la normale chez les animaux privés. Ces données démontrent, comme nous l'avons déjà conclu pour la privation par suture bilatérale, que la contribution de l'expérience visuelle à la maturation de la sélectivité à l'orientation est limitée à la période critique, et que les mécanismes indépendants de l'expérience ont la capacité d'établir la carte de préférence à l'orientation et de promouvoir sa maturation. Cependant, cette capacité est limitée, et la maturité complète de la sélectivité ne peut être atteinte qu'avec l'intervention de l'expérience visuelle. Ceci suggère que les réponses sélectives à l'orientation sont déterminées de façon primaire par des facteurs endogènes et que l'influence de l'activité contrôlée par l'expérience est limitée au réglage fin de la sélectivité à l'orientation.

Il y a donc une différence entre les effets d'une privation totale (DR) et ceux d'une altération des patrons d'activité (BD), et les résultats de l'imagerie sont en accord avec les enregistrements électro physiologiques : les animaux soumis à une DR présentent des niveaux de réglage intermédiaire, plus importants que ceux des animaux soumis à une BD, mais moins sélectifs que ceux des animaux normaux (Cf. fig 2b) ¹⁸. De plus, les effets plus modérés de la DR sur la sélectivité pourraient s'expliquer par l'altération de la connectique horizontale (Cf. paragraphe suivant).

Cette différence dans les effets des deux types de privation bilatérale amène une conclusion importante sur le rôle de l'expérience visuelle dans la maturation des cartes corticales. En effet, le fait que les patrons anormaux d'activité lors d'une BD soient beaucoup plus délétères sur cette sélectivité que l'absence totale d'expérience lors d'une DR suggère que la simple présence d'activité dirigée par l'expérience ne suffit pas dans la maturation complète de la sélectivité à l'orientation, et que le facteur le plus critique semble être le patron d'activité ¹⁸.

b) Conséquences sur la connectique intracorticale

Les études morphologiques des connexions intra corticales chez des chats âgés de 4 à 5 semaines soumis à une obscurité totale mettent en évidence une altération de la densité de vésicules synaptiques dans les couches III et IV. La taille du terminal synaptique n'est pas affectée, mais la réduction de densité synaptique atteint 40 à 45%. Il est probable que cette altération morphologique révèle une anomalie fonctionnelle synaptique (Sherman et Spear, 1982) ¹⁶.

De plus, l'étude de White et al. (2001) ¹⁸ chez le Furet tente d'identifier si la maturation de cette sélectivité et son interruption par la privation visuelle peut s'expliquer en termes de réseau neuronal horizontal dans les couches II/III.

Comme pour la privation par suture des paupières, ce système de connexions intra corticales semble être impliqué dans l'établissement et la maturation des cartes corticales. En effet, comme le montre la figure 15, l'expérience visuelle normale renforce le réglage de la sélectivité dans les couches II/III, alors que la privation totale empêche l'élaboration complète des connexions horizontales et l'augmentation de sélectivité qui requiert ces connexions intra corticales. La privation par BD, de la même façon, altère ces connexions et interfère avec l'établissement de la sélectivité dans la couche IV ¹⁸.

Cependant, comme on l'a vu plus haut, les effets très marqués de la BD ne peuvent pas être attribuables seulement à l'altération de ces connexions horizontales, mais plutôt à une atteinte

fonctionnelle d'autres circuits corticaux ; les effets plus atténués de la DR sur la sélectivité à l'orientation, en revanche, semblent basés sur la restriction de la distribution des connexions intra corticales¹⁸.

c) Conséquences sur le NGL

Les premières études rapportent une distribution de la taille cellulaire proche de celle des animaux normaux. D'autres auteurs ont quant à eux trouvé très peu de cellules Y aussi bien dans le segment monoculaire que dans le segment binoculaire (Sherman et Spear, 1982)¹⁶.

Relativement peu d'études ont été réalisées précisément sur les effets d'une DR sur le NGL.

d) Conséquences sur la rétine

Tian (2001)⁵³ a étudié les conséquences d'une privation visuelle par l'obscurité sur la fonction synaptique rétinienne. En effet, avant ses études, la privation semblait n'avoir que des effets très limités sur la fonction neuronale dans la rétine, et semblait n'intervenir que sur la réorganisation de la fonction neuronale des centres visuels supérieurs, sans atteinte de la rétine.

Le même auteur avait déjà rapporté des changements dans la morphologie synaptique de la rétine des rongeurs sous l'effet d'une privation, et une modification des propriétés de réponse des neurones de la rétine interne chez des espèces autres que mammifères.

Le but de l'étude a donc été d'étudier si l'obscurité affectait la réponse visuelle des neurones rétinien et la force des signaux synaptiques chez la souris, en utilisant des méthodes d'enregistrement extracellulaire.

Les résultats révèlent que l'obscurité réduit les réponses des cellules ganglionnaires rétiniennes et la composante oscillatoire de l'électrorétinogramme ; de plus, elle diminue le pic dans le taux de signaux synaptiques spontanés : en fait, les auteurs ont identifié, une à deux semaines après ouverture des yeux, une augmentation de la fréquence des événements synaptiques excitateurs et inhibiteurs dans les cellules ganglionnaires rétiniennes, et l'obscurité supprime cette vague.

Ces données indiquent un degré de plasticité dépendante de l'activité qui n'avait pas été décrit jusque là.

Le même auteur souligne, en 2003⁵⁴, l'intervention de l'obscurité sur les voies ON/OFF, qui relaient de façon séparée l'augmentation et la diminution de l'intensité lumineuse du signal visuel depuis la rétine jusqu'au cortex.

Il souligne donc l'intervention nécessaire de la stimulation visuelle pour la réorganisation des voies ON/OFF de la rétine post natale, et met en évidence une maturation spécifique de certaines voies visuelles qui est profondément altérée par la privation visuelle.

Enfin, il conclue sa série d'études en 2004⁵⁵ en démontrant que la privation visuelle supprime la réponse de la rétine interne à la stimulation chez les jeunes souris comme chez les adultes.

Il souligne ainsi que le développement normal de la réponse rétinienne, mais aussi le maintien de cette réponse dans la rétine adulte, nécessitent une stimulation visuelle.

Il met également en évidence que la privation visuelle depuis la naissance retarde l'augmentation normale de l'amplitude de la réponse à la lumière de la rétine externe, et

supprime de façon permanente la réponse de la rétine interne. De plus, cette action sur la rétine externe peut être annulée par retour à un cycle normal de conditions lumineuses.

On a donc des évidences d'atteinte rétinienne morphologique et fonctionnelle, indiquant un important degré de plasticité dans la rétine des Mammifères.

e) Conséquences sur le système oculomoteur

De nombreuses études démontrent l'influence de l'obscurité sur le système moteur oculaire, au niveau fonctionnel et génomique.

Harris et Cynader (1981)⁵⁶ ont étudié les mouvements oculaires chez les chats élevés à l'obscurité jusqu'à l'âge adulte et a souligné la présence d'un nystagmus spontané avant toute expérience visuelle, ainsi que des réflexes vestibulo oculaire (VOR) et optocinétique (OCN) anormaux.

Déjà en 1977, des anomalies sur ces mêmes réflexes avaient été montrées chez les lapins soumis à une obscurité totale pendant les 7 premières mois de vie⁵⁶. Ces réflexes sont deux composantes essentielles de l'oculomotricité et ont pour but de stabiliser l'image sur la rétine : le VOR est impliqué dans le maintien de la mise au point et le OCN intervient dans la réinitialisation de la position des yeux lors d'un mouvement de poursuite.

Quick et al. (1989)⁵⁷ ont soulevé à leur tour l'idée que la privation visuelle affecte non seulement le système sensoriel visuel, mais aussi le système moteur, en montrant qu'une expérience visuelle anormale induisait un strabisme chez les jeunes singes.

Les études suivantes confirment qu'une expérience visuelle anormale en début de vie induit des anomalies motrices oculaires. Elle se basent sur les effets de l'obscurité sur les mouvements oculaires et sur les muscles extraoculaires.

Des enregistrements des mouvements oculaires in vivo montrent des gains diminués pour les VOR et OCN ; l'obscurité semble également atteindre la contractilité du muscle extraoculaire (MEO): on constate une diminution de la force, de la vitesse de contraction, et une excitabilité anormale (Mc Mullen et al., 2004)⁵⁸.

On a donc des effets d'une expérience visuelle anormale sur toute la fonction oculaire motrice.

D'autres études s'intéressent également aux changements génomiques, en étudiant l'expression génique dans le noyau oculo moteur par des PCR quantitatives (Mc Mullen et al., 2004)⁵⁸. L'obscurité entraîne l'arrêt du développement du transcriptome du noyau oculo moteur, altérant ainsi l'expression de 132 gènes qui participent à différentes fonctions cellulaires (transduction du signal, transcription, métabolisme, fonction synaptique, cytosquelette et développement neuronal).

Une autre étude se penche sur les conséquences d'une privation visuelle sur le développement du muscle extra oculaire chez le rat et chez le singe (Cheng et al., 2003)⁵⁹, en utilisant des méthodes d'analyse de l'expression génique.

Le but est de déterminer les altérations dans le transcriptome du muscle extra oculaire induites par l'élevage à l'obscurité de rats depuis la naissance jusqu'à l'âge de P45.

Les résultats révèlent des changements dans l'expression de 280 gènes du MEO, qui sont impliqués dans divers circuits cellulaires (énergétique, fibres musculaires...).

Cette étude montre donc que la maturation du muscle extra oculaire est très sensible aux changements de patrons d'activité, et que ces patrons précis d'activité lors du développement du système de mouvements oculaires jouent un rôle déterminant sur le phénotype du muscle extra oculaire.

Une étude complémentaire (Brueckner et Porter, 1998) ⁶⁰ va plus loin en démontrant que les signaux visuels arrivant au système oculo moteur pendant le développement modulent l'expression de la myosine spécifique du muscle extra oculaire.

Chez les rats élevés à l'obscurité pendant la période critique, la proportion de fibres du MEO qui exprime la myosine à chaîne lourde (Myosin Heavy Chain, MHC) est considérablement réduite, montrant ainsi la sensibilité de la myosine spécifique du MEO à la privation visuelle. Cependant, la privation par suture des paupières semble, elle, avoir des effets très limités sur les mêmes facteurs.

Enfin, une étude de Tusa et al. (2001) ⁶¹ montre les effets d'une privation visuelle précoce sur les mécanismes de stabilisation du regard et le nystagmus chez le singe.

Après un an d'obscurité totale, il a déjà été démontré que les chats présentaient des déficits de stabilisation du regard similaires à ceux des nouveaux nés, avec un nystagmus optocinétique diminué dans la direction nasale-temporale, et une diminution de la vitesse du réflexe vestibulo-oculaire.

Chez le singe, des déficits similaires sont retrouvés, et l'importance de ces déficits est proportionnelle à la durée de la privation ; de plus, comme chez l'homme, on constate l'installation d'un nystagmus latent.

La privation visuelle pendant les deux premiers mois de vie affecte donc certains systèmes de stabilisation du regard et entraîne un nystagmus latent chez les primates, démontrant ainsi que le développement normal et la capacité à calibrer les systèmes moteurs oculaires dépendent d'une vision normale en début de vie.

Cet échantillon d'études souligne donc le rôle d'une expérience visuelle anormale sur le système oculaire moteur impliqué dans les réflexes essentiels de l'oculomotricité (VOR et OCN) et plus généralement dans les systèmes de stabilisation du regard (MEO, nystagmus). Il met en évidence une atteinte fonctionnelle mais aussi génomique avec altération des gènes importants de la motricité oculaire.

f) Conséquences sur la structure vasculaire corticale

On a vu que le développement cérébral dépendant de l'expérience est très actif durant le premier mois postnatal ; or les besoins métaboliques sont corrélés à la densité vasculaire cérébrale, et une augmentation métabolique dans les aires cérébrales très actives implique un afflux sanguin adapté.

Argandona et Lafuente (2000) ⁶² ont étudié le développement de la vascularisation du cortex visuel en relation avec l'expérience, en comparant les paramètres vasculaires cérébraux chez des rats élevés à l'obscurité et chez des rats élevés dans des conditions normales. Ils ont examiné la densité vasculaire, les aires vasculaires et le rapport densité vasculaire/densité neuronale.

Les comparaisons effectuées à P14, P21 et P60 mettent en évidence une densité significativement plus basse de vaisseaux et de neurones chez les animaux privés, ainsi

qu'une aire vasculaire plus limitée. Il n'y a en revanche aucune différence entre les deux groupes dans le rapport vaisseaux/neurones et aire vasculaire/neurones.

Les auteurs ont donc conclu que l'absence d'expérience visuelle cause une diminution de l'activité corticale, corrélée à une baisse de la densité vasculaire et de la taille de l'aire vasculaire, sans affecter le rapport vaisseaux/neurones.

g) Conséquences sur la plasticité corticale

-) Elevage à l'obscurité et plasticité physiologique corticale prolongée

Cynader et Mitchell (1980)⁵², dans l'étude vue précédemment, sont parmi les premiers à mettre en évidence que l'efficacité des manipulations visuelles environnementales ne dépend pas seulement de l'âge de l'animal, comme le concept de période critique le prouve, mais également de son passé visuel.

Cette idée est en accord avec l'étude de Mower (1981)⁵¹ qui met en évidence une réaction différente des cellules corticales à la MD selon si elles ont été soumises au préalable à une privation binoculaire par suture des paupières ou par élevage à l'obscurité. Ce même auteur conclue que l'obscurité totale, en supprimant toute activité visuelle, rend le cortex visuel réceptif et susceptible d'être modifié par des expériences ultérieures.

L'obscurité totale prolongée semble donc affecter le cortex visuel en retardant son développement pour le laisser à un stade immature.

Cynader et Mitchell⁵² ont en effet étudié la distribution de dominance oculaire des cellules corticales de chats maintenus à l'obscurité pendant 6, 8 et 10 mois avant d'être soumis à une MD pendant 3 mois supplémentaires (Cf. Fig. 26).

Chez ces chats, indépendamment de la durée de DR avant la MD, on constate un changement de dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert, comme l'a également conclu Mower. Ces données confirment donc que l'âge de l'animal n'est pas le seul déterminant de l'efficacité d'une privation monoculaire, et il semble que l'élevage à l'obscurité empêche le déclin de sensibilité qui intervient normalement lorsque l'animal devient adulte.

Les chats élevés à l'obscurité, même adultes, ont donc une sensibilité à la MD similaire à celle des jeunes chatons. En effet, une comparaison des effets d'une courte période de MD sur des animaux élevés pendant leurs 4 premiers mois à l'obscurité et sur des animaux normaux de différents âges met en évidence que la rapidité des effets d'une MD sur les animaux élevés à l'obscurité âgés de 4 mois est équivalente à celle obtenue sur des animaux normaux de 5 ou 6 semaines⁵².

On en déduit donc que « l'âge cortical » de ces animaux privés pourrait se situer autour de 5 semaines.

Ces résultats prouvent qu'il est possible de prolonger la période critique de plasticité corticale à la privation monoculaire en élevant les animaux à l'obscurité pendant plusieurs mois.

Cependant, il serait simpliste de décrire les effets corticaux de l'obscurité comme un arrêt du développement à un stade précoce et d'affirmer que l'âge de l'animal n'intervient pas dans les effets obtenus.

Des enregistrements corticaux de chatons privés de lumière depuis la naissance mettent en évidence une maturation considérable des propriétés des cellules corticales dans les premières semaines de vie, indépendamment de la privation visuelle totale. Une prolongation de cette

obscurité au-delà de 6 semaines provoque alors une dégradation de ces propriétés corticales (Sherman et Spear, 1982) ¹⁶.

Les effets de l'obscurité sur le cortex visuel sont donc le résultat d'un processus complexe de maturation et de dégénérescence, plutôt qu'un simple cas d'interruption du développement. L'âge de l'animal et ses expériences visuelles passées interviennent donc tous les deux sur la sensibilité aux manipulations environnementales ¹⁶.

Mower (1991) ⁶³ a examiné précisément les effets de l'obscurité sur le déroulement temporel de la période critique pour la sensibilité à la privation monoculaire dans le cortex visuel de chats soumis à 2 jours de MD à un âge post natal varié. Comme on le reverra dans le chapitre consacré à la période critique, dans le développement normal, la sensibilité à MD, ou plasticité corticale, est très basse à 3 semaines, augmente très fortement à 6 semaines puis diminue progressivement sur les 10 semaines suivantes ⁶³.

Lors d'un élevage à l'obscurité totale, ce profil de développement est considérablement altéré : l'obscurité ralentit la progression temporelle de la période critique. Ainsi, la plasticité augmente doucement sur les 12 premières semaines, puis est maintenue à ce niveau à 16 semaines. Il y a donc un croisement des profils de développement normal et de développement altéré par une privation : au jeune âge (6 semaines), les animaux normaux sont plus « plastiques » que les animaux privés, alors que pour un âge plus avancé (après 9 semaines), la situation s'inverse ⁶³.

-) Elevage à l'obscurité et plasticité anatomique corticale

On peut se demander si cette plasticité physiologique s'accompagne d'une composante anatomique dans les voies géniculocorticales.

Mower et al. (1985) ⁶⁴ ont étudié quantitativement et qualitativement les colonnes de dominance oculaire par l'injection d'un marqueur visible par imagerie. Leur premier résultat porte sur la ségrégation de ces colonnes : une privation binoculaire, par suture des paupières ou obscurité, entraîne une ségrégation incomplète des colonnes de dominance oculaire dans l'aire 17, démontrant ainsi que la formation des colonnes normales requiert des signaux visuels.

Cette apparente immaturité ne reflète cependant pas un délai dans le développement et la plasticité. En effet, l'expérience visuelle suite à la DR ne provoque pas de changement marqué : chez ces chats, l'injection du marqueur dans l'œil privé ou dans l'œil ouvert montre la même distribution uniforme du marquage à travers la couche IV.

On peut donc conclure que la ségrégation des colonnes de dominance oculaire est incomplète chez les chats soumis à l'obscurité mais n'est pas altérée par des manipulations visuelles ultérieures : la plasticité physiologique prolongée n'est donc pas accompagnée par une plasticité anatomique. Ces effets physiologiques d'une expérience visuelle après une période de DR révèlent donc des changements intervenant au-delà des voies géniculocorticales ⁶⁴.

Le manque total d'expérience visuelle par l'élevage à l'obscurité prolonge donc la période critique de plasticité corticale visuelle en réponse à une privation monoculaire et retarde le développement des fonctions sensorielles dans le cortex visuel des Mammifères. Ainsi, le cortex reste à un stade immature, même après la fin de la période critique, comme le montrent la faible acuité visuelle et la faible sélectivité à l'orientation des cellules corticales.

h) Conséquences sur le comportement visuel

Comme pour la privation unilatérale, plusieurs auteurs ont démontré que le manque d'expérience visuelle normale chez des animaux élevés dans les premières semaines de vie à l'obscurité cause des déficiences marquées dans la fonction visuelle, en particulier dans l'acuité visuelle et le contrôle visuo-moteur.

Dès 1979, Crabtree et Riesen ⁶⁵ ont étudié les effets de la durée d'une privation visuelle totale sur les comportements guidés par la vision chez des chatons.

Les chatons privés pendant 8 mois à partir de la naissance montrent des temps d'acquisition plus longs pour le placer visuel, les mouvements guidés visuellement sur des plateformes en hauteur ou sur une passerelle étroite, par rapport à leurs homologues privés pendant seulement 2 ou 3 mois.

Pour des privations de 3 mois ou plus, les groupes présentent des déficiences dans les tâches d'évitement des obstacles pendant leur premier mois suivant la privation.

On obtient ainsi une relation directe entre la durée de la privation et le retard dans l'acquisition de comportements dirigés par la vision ou la déficience dans l'évitement d'obstacles. Il est possible qu'à l'obscurité, les chatons acquièrent des comportements non visuels qui interfèrent et prolongent le développement des comportements guidés visuellement ⁶⁵.

Cynader et al. (1981) ⁶⁶ ont, quant à eux, étudié les effets de l'obscurité sur la perception de la profondeur, sur l'alignement des yeux et sur la dominance oculaire.

Comme on vient de le voir, de nombreux auteurs ont mis en évidence que les chatons élevés pendant leurs 4 premiers mois de vie en situation de privation visuelle totale montrent des déficits visuels et visuo-moteurs évidents, qui déclinent en sévérité pendant les premiers mois suivant le retour à la lumière. Ces auteurs ont donc voulu en savoir plus sur le statut binoculaire de ces chats, évalué de façon comportementale par la mesure de la capacité de l'animal à percevoir la profondeur en utilisant un œil ou les deux yeux, et évalué de façon physiologique par la mesure de la distribution de dominance oculaire corticale.

Les résultats démontrent que leur perception binoculaire de la profondeur est très faible, comparé à des animaux normaux, que certains animaux présentent un mauvais alignement des axes oculaires, et qu'aucun des animaux privés ne réalise de meilleures performances avec les deux yeux qu'avec un seul œil ouvert.

Ceci nous amène à conclure à l'absence de mécanisme binoculaire chez ces animaux. Le réglage des neurones guidés de façon binoculaire pour la disparité rétinienne semble donc insuffisamment précis pour permettre une perception de la profondeur avec l'usage des deux yeux meilleure qu'avec l'usage d'un seul œil ⁶⁶.

On a donc, pour la privation visuelle totale comme pour la privation partielle, des évidences de répercussions comportementales.

B/ Mécanismes de la privation par élevage à l'obscurité

a) Prolongation de la plasticité corticale : acteurs et mécanismes

-) Intervention du gène cpg15

Nedivi et al. (1998)⁶⁷ ont démontré le rôle d'une gène candidat à la plasticité (cpg 15), molécule régulée par l'activité synaptique, dans la restructuration de l'arbre axonal et dendritique et dans la maturation synaptique. Ces études proposent un modèle selon lequel l'activité visuelle induit l'expression de cpg15, promoteur de la croissance neuronale et de la plasticité synaptique.

Certains auteurs ont alors proposé d'étudier l'influence de l'obscurité sur son expression et sa régulation, pour tenter de comprendre le niveau moléculaire de la plasticité prolongée (Lee et Nedivi, 2002)⁶⁸.

L'influence des conditions d'élevage sur les niveaux d'ARNm du gène cpg15 est exprimée en fonction de l'âge chez les rats (Cf. Fig. 27) : l'obscurité n'altère pas le début de l'augmentation de l'expression d'ARNm cpg15, et à P28, cette expression atteint un plateau comme chez les animaux normaux, mais à un niveau beaucoup plus bas que ces derniers ; puis, contrairement aux animaux normaux, ce plateau se maintient chez les animaux âgés, si bien qu'après 8 semaines, le niveau d'expression de cpg15 est beaucoup plus haut que pour les animaux contrôles, chez lesquels l'expression diminue progressivement après P28. Cette expression prolongée de cpg15 dans le cortex visuel pourrait être un indicateur moléculaire du potentiel de plasticité du système visuel⁶⁸.

On a donc un croisement des niveaux d'expression de cpg 15 entre les animaux normaux et les animaux soumis à l'obscurité : lors du pic de la période critique (P28), l'expression est plus haute pour les animaux normaux, alors qu'après la période critique, le cpg15 est d'avantage exprimé chez les animaux privés. Ceci rappelle le croisement des profils de plasticité que Mower a identifié chez les chats.

La régulation de cpg15 est donc très parallèle à la plasticité corticale (sensibilité à la MD)⁶⁸.

On peut conclure de ces études que la plasticité résiduelle au-delà de la période critique mesurée de façon physiologique chez les animaux soumis à une privation totale de stimulation visuelle correspond à l'absence de déclin dans l'expression de cpg15 chez ces animaux, et reflète une capacité prolongée au remodelage synaptique local.

Les effets de DR sur la sensibilité corticale à la MD reposerait donc sur l'expression continue de cpg15, promoteur du remodelage structural et de la maturation synaptique.

-) Intervention des récepteurs glutamate NMDA

Nous avons déjà vu, dans les mécanismes de la MD, l'importance de ces récepteurs NMDA dans la plasticité corticale. Voyons à présent l'implication de ces NMDAR dans les effets d'une privation visuelle totale.

Daw et al. (1991)⁶⁹ ont étudié les réponses des récepteurs NMDA chez des animaux élevés à l'obscurité depuis la naissance jusqu'à l'âge de P45, et chez des animaux privés dans les mêmes conditions dont les récepteurs NMDA ont été bloqués par un antagoniste spécifique D-AVP.

Chez les animaux uniquement soumis à la privation visuelle, les auteurs ont identifié l'existence de réponses dépendantes des NMDAR dans toutes les couches corticales. En revanche, chez les animaux qui ont reçu une administration d'antagoniste D-AVP, les réponses des cellules des couches IV, V, VI sont significativement réduites. De plus, les animaux privés âgés de 6 semaines ont une distribution fonctionnelle des récepteurs NMDA équivalente à celle des animaux soumis à des conditions d'éclairage normal âgés de 3 semaines.

La distribution des NMDAR reste donc à un stade immature chez les animaux privés de tout stimulus visuel⁶⁹.

Ces résultats démontrent que c'est l'expérience sensorielle, et non un programme génétique, qui ordonne le déclin dans la fonction des NMDAR chez des animaux élevés dans des conditions normales.

L'absence d'expérience dans le cas d'une DR empêche la régulation de cette fonction et explique l'extension de la période critique chez ces animaux. L'obscurité ne semble pas agir sur la fonction des NMDAR en affectant le nombre de canaux, puisqu'il diminue lors d'une privation, ni en affectant le nombre de récepteurs, qui demeure inchangé, mais plutôt en altérant un site de régulation des NMDAR par une phosphorylation, afin de changer son affinité et ainsi de prolonger son fonctionnement⁶⁹.

Carmignoto et Vicini (1992)³⁷ ont étudié plus précisément l'implication des NMDAR dans la plasticité corticale.

Eux aussi ont tout d'abord constaté que les NMDAR sont des acteurs cruciaux des modifications synaptiques dépendantes de l'expérience dans le cortex visuel en développement, donc de la plasticité corticale. Ceci rejoint les expériences précédentes sur la diminution de la fonction des NMDAR au cours du développement normal : ce déclin est dû à une régulation de la durée des EPSC véhiculés par les NMDAR.

Ils ont alors voulu savoir si l'élevage à l'obscurité pourrait être responsable d'un délai dans les changements dépendants de l'âge de ces NMDAR. Les études sur le rat montrent effectivement que la privation visuelle totale entraîne un retard dans le raccourcissement de la durée des EPSC.

De plus, l'injection intracorticale de TTX afin d'abolir toute activité neuronale empêche les changements des EPSC au cours du développement ; ceci nous permet de conclure que ces modifications des NMDAR sont sous le contrôle de l'activité neuronale³⁷.

Une privation visuelle totale, abolissant l'activité neuronale induite par l'expérience, entraîne donc un délai dans l'évolution normale de la durée des EPSC, prolonge ainsi la fonction des NMDAR, et de ce fait la plasticité synaptique corticale.

-) Intervention des niveaux de cAMP et des récepteurs métabotropiques

Daw et al. (1996)³⁸ ont démontré le rôle des récepteurs glutamate métabotropiques et des voies cAMP dans la plasticité corticale, comme on l'a vu plus haut, mais aussi dans la prolongation de la période critique.

Chez les souris soumise à une obscurité totale, l'augmentation des niveaux de cAMP sous l'effet d'une stimulation des récepteurs métabotropiques est moins importante que chez des animaux normaux à l'âge de 5 semaines, mais plus importante à l'âge de 15 semaines.

Ces résultats rejoignent les hypothèses de Mower, selon lesquelles l'obscurité aurait un effet dépendant de l'âge sur des facteurs impliqués dans la plasticité corticale. Il s'agit

effectivement d'un facteur corrélé à la période critique, et qui varie selon l'âge et les conditions d'élevage : chez des animaux jeunes, les niveaux de cAMP, ainsi que la plasticité corticale sont moins importants pour des animaux privés, alors chez des animaux plus âgés, ces niveaux de cAMP et la plasticité sont plus élevés pour des animaux privés³⁸.

Ainsi, les niveaux des récepteurs glutamate et les niveaux de cAMP dans le cortex visuel du chat sont parallèles au déroulement de la plasticité, aussi bien chez les animaux normaux que chez les animaux privés. Le niveau basal de cAMP semble être le déterminant du pic de la période critique. L'activation synchrone des récepteurs glutamate métabotropiques entraîne une augmentation des niveaux de cAMP et mène à une corrélation avec l'évolution de la plasticité. Ce sont donc deux facteurs importants de la plasticité corticale.

-) Intervention du gène Munc 13-3

Yang et al. (2002)⁷⁰ ont défini un autre gène susceptible d'intervenir dans la plasticité de la période critique du cortex visuel ; le critère important pour l'implication d'un gène dans la régulation de cette plasticité correspond à la différence d'expression de ce gène entre un animal normal et un animal privé, et ceci dans des directions opposées chez les jeunes versus les plus âgés.

L'utilisation de la PCR permet d'identifier un gène répondant à ce critère, Munc 13-3, homologue chez les mammifères du gène de *Caenorhabditis elegans* unc-13 ; il s'agit d'un gène candidat à la plasticité neuronale lors de la période critique, dont l'expression est régulée de manière spécifique dans le cortex visuel par l'âge et les conditions environnementales, de façon similaire à la plasticité physiologique.

-) Intervention de BDNF

Gianfranceschi et al. (2003)⁷¹ ont émis l'hypothèse que la neurotrophine BDNF était un acteur important des effets de la privation totale sur le cortex visuel.

Ils ont alors montré que la surexpression de BDNF par manipulation génétique suffisait à préserver le cortex des effets de l'obscurité, c'est à dire à préserver le développement de l'acuité visuelle, des propriétés des champs récepteurs, et la durée de la période critique chez des souris transgéniques soumises à l'obscurité.

Ceci les a amenés à suggérer que BDNF est un signal moléculaire essentiel médiateur des effets d'une privation visuelle totale sur le développement du cortex visuel. Ainsi, l'expérience visuelle normale agirait en promoteur de ce développement cortical par la stimulation de la production de niveaux de BDNF suffisants⁷¹.

On a donc identifié plusieurs acteurs de la neuroplasticité ; de nombreuses études ont manipulé l'activité neuronale pour identifier ces gènes ou ces molécules qui peuvent être importants pour la plasticité, impliqués dans la réponse des neurones à des changements électriques et chimiques, ou à un blocage de l'activité neuronale.

On a ainsi mis en évidence un certain nombre de gènes qui répondent aux signaux visuels, qui sont régulés pendant la période critique, et impliqués dans des réponses plastiques fonctionnelles et structurales. Outre le gène Munc 13-3, on peut citer l'unité NR2A des NMDAr, les niveaux de cAMP, le gène précoce Fos, cpg 15, la neurotrophine BDNF... On retrouve donc les mêmes molécules à la base des mécanismes de la privation visuelle monoculaire et binoculaire (BD ou DR).

b) Interaction avec les systèmes des neurotransmetteurs excitateur et inhibiteur

Morales et al. (2002) ⁷² démontrent l'action de la privation totale sur la transmission GABAergique du cortex visuel.

Ils ont tout d'abord étudié le rôle de l'expérience sensorielle dans la maturation des circuits GABAergiques dans le cortex visuel du rat : entre l'ouverture des yeux et la fin de la période critique pour la plasticité dépendante de l'expérience, les signaux GABA qui convergent vers les cellules des couches II et III triplent quasiment.

Ils ont ensuite montré que cette augmentation du nombre d'signaux GABA au cours du développement n'a pas lieu chez les animaux privés de lumière depuis la naissance, contrairement aux animaux privés de lumière après une période d'expérience normale. Ils en concluent que l'expérience sensorielle joue un rôle permissif dans la maturation des circuits GABA intra corticaux.

Maffei et al. (2003) ⁷³ ont étudié plus précisément l'action de la privation à l'obscurité sur les systèmes GABA et glutamate.

Ils ont voulu savoir si ce type de privation influençait l'expression de protéines synaptiques spécifiques dans les systèmes excitateur et inhibiteur, en quantifiant à l'aide de Western Blot les niveaux d'expression de la sous unité NR2A et de sa protéine associée PSD95 (« post synaptic density 95 ») du système NMDA, de GRIP (« AMPA glutamate receptor interacting protein ») dans le système AMPA, et de la GAD (« glutamic acid decarboxylase ») du système GABA (Cf. Fig. 28A).

Pour NR2A, sous unité du récepteur NMDA affecté par l'expérience sensorielle, les auteurs rapportent une diminution de l'expression de 30% chez les animaux privés par rapport à des chats normaux.

Pour PSD95, protéine impliquée dans le couplage des récepteurs NMDA avec les voies qui contrôlent la plasticité synaptique, les animaux privés ont des niveaux beaucoup plus bas que les animaux normaux.

Pour GRIP, impliquée par l'intermédiaire des récepteurs AMPA dans la plasticité synaptique, l'expression chez les animaux privés atteint seulement 72% des valeurs normales.

Enfin, pour GAD 65/67, impliquée dans la maturation du système inhibiteur, capital pour le développement des propriétés corticales, de la plasticité, et du timing de la période critique, la réduction de l'expression par l'obscurité atteint les 60%.

Il faut cependant noter qu'un retour à la lumière de 2 heures suffit à rétablir les niveaux de NR2A, PSD95, GRIP, mais pas GAD ; l'expérience visuelle restaure donc très rapidement l'expression des protéines synaptiques pour le système excitateur, mais pas pour le système inhibiteur.

La maturation du système GABA étant plus lente que celle du système glutamate, il est possible que le système inhibiteur des rats privés ne soit pas capable de répondre rapidement à une expérience sensorielle. On peut supposer que la fonction GABAergique soit longue à inverser les effets d'une DR et à atteindre à nouveau des niveaux d'expression normaux, sans doute en raison d'une synthèse nécessaire des molécules clés de la GABA transmission. Il est également possible que les éléments post synaptiques (NR2A, GRIP, PSD95) répondent plus rapidement à la privation sensorielle que les éléments pré synaptiques (GAD65/67) ⁷³.

On a donc une diminution de l'expression de toutes les protéines synaptiques étudiées sous l'influence d'une privation totale. Cette diminution peut être une conséquence de

l'absence totale de signaux due au délai dans la maturation du cortex visuel sous l'effet d'une DR, mais elle peut aussi représenter la cause de certains effets de la DR.

Bien que ces résultats ne puissent pas dégager l'une de ces deux possibilités, ils permettent de conclure que l'expression de plusieurs ensembles de protéines synaptiques des systèmes inhibiteur et excitateur est régulée par l'expérience visuelle.

A partir des mécanismes identifiés de la privation monoculaire, on a déjà conclu que la privation sensorielle agit sur le réarrangement dépendant de l'expérience des connexions synaptiques afin de mettre en place les cartes sensorielles corticales définitives.

Cette dernière étude nous fournit un élément à l'étage moléculaire et nous permet de supposer que les changements moléculaires intervenant au niveau synaptique sont impliqués dans la modulation de la force synaptique, élément clef de la plasticité corticale.

c) Interaction avec les neurotrophines

-) Interaction des neurotrophines et de la privation visuelle totale : démonstration

Des données récentes ont démontré que les signaux des neurotrophines (NT) sont altérés par le manque total d'expérience visuelle (DR) (Caleo et Maffei, 2002)¹¹⁸. Ces molécules semblent agir comme médiateurs et modulateurs de l'activité électrique pour la régulation du développement cortical. Elles remplissent en effet trois conditions essentielles pour jouer ce rôle : elles sont produites et libérées d'une manière dépendante de l'activité, leur expression dans le cortex visuel dépend de l'expérience, et elles contrôlent le développement du système visuel¹¹⁸.

En effet, le blocage du NGF endogène (« Nerve Growth Factor ») altère le développement de l'acuité visuelle et prolonge la période critique. De plus, une disponibilité accrue en NT va à l'encontre des effets d'une DR¹¹⁸.

De même, comme on a pu le voir plus haut dans l'étude de Maffei et al (2003)⁷³, une surexpression de BDNF permet un développement normal des propriétés corticales chez des souris élevées à l'obscurité.

Le mécanisme d'action précis de ces molécules dans le développement cortical est encore peu clair. Il a été démontré récemment que ces molécules influencent la transmission synaptique et la plasticité, et régulent le développement des systèmes de neurotransmetteurs dans le cortex visuel¹¹⁸.

On peut donc supposer que les NT modulent les effets de l'obscurité en agissant sur les systèmes excitateur et inhibiteur. Maffei et al. (2003)⁷³, pour tenter de valider cette hypothèse, ont étudié l'expression de protéines synaptiques, que nous avons vues dans le paragraphe précédent, chez des chats soumis à une privation par obscurité puis supplémentés en NT exogènes (NGF, BDNF, NT-4).

Les résultats (Cf. Fig. 28B) montrent que les NT peuvent annuler les effets de la DR sur les niveaux protéiques ; en effet, les animaux privés et recevant du NGF exogène ont des niveaux d'expression de NR2A qui ne sont pas significativement différents des niveaux normaux, ainsi que des niveaux de PSD 95 dont l'altération par la privation est atténuée. De même, NT-4 atténue fortement l'influence de la privation sur l'expression de PSD 95.

Pour GRIP, toutes les neurotrophines semblent jouer un rôle, et en particulier NGF et BDNF qui ont des effets très marqués, avec des niveaux d'expression plus élevés avec ces deux molécules que chez les sujets contrôles.

Enfin, BDNF et NT-4 influencent fortement l'expression de GAD 65/67 en ramenant ses niveaux à des valeurs normales, alors que NGF n'a aucun effet sur cette molécule. De plus, on peut constater que les NT n'influencent absolument pas les niveaux d'expression de ces 4 molécules chez des animaux vivant dans des conditions normales de stimulation visuelle.

On a vu dans le paragraphe précédent que l'expérience visuelle régule les niveaux d'expression des molécules glutamatergiques et GABAergiques. Les résultats de cette deuxième partie de l'étude démontrent, de plus, que l'injection de NT chez les animaux privés affecte d'une manière spécifique les protéines synaptiques de ces deux systèmes. En revanche, l'administration de NT à des animaux normaux n'a aucun effet sur ces protéines⁷³.

Tout ceci suggère qu'une augmentation des niveaux d'expression de ces protéines obtenue par l'administration de NT à des animaux totalement privés de stimulation visuelle peut être attribuée à la compensation d'un déficit en NT endogènes induit par la privation visuelle. En fait, on sait que la privation affaiblit les voies de transduction du signal des NT ; l'administration exogène de NT contribue donc à restaurer les niveaux initiaux des signaux véhiculés par les NT⁷³.

La privation par l'obscurité agit donc sur l'expression de ces différentes protéines synaptiques des systèmes inhibiteur et excitateur par un mécanisme spécifique dépendant des neurotrophines⁷³.

-) Rôles spécifiques des neurotrophines

Ces neurotrophines ont des implications spécifiques.

NGF semble être un facteur trophique sélectif du système NMDA, puisqu'il est capable de réinitialiser les niveaux d'expression de NR2A et PSD 95 abaissés par la privation.

On peut alors supposer que les effets de NGF sur l'expression de NR2A chez les animaux privés affecte la potentialisation à long terme dans le cortex visuel. En effet, les auteurs ont montré que l'expression de LTP est bloquée par une application de NGF exogène dans les premières semaines de vie. La diminution de l'expression de NR2A et PSD 95 explique probablement le retard dans la disparition de la LTP que l'on constate chez les animaux privés par l'obscurité⁷³.

NGF exerce également une action importante sur GRIP, impliqué dans le recyclage des récepteurs AMPA, ce qui se justifie par la corrélation structurale et fonctionnelle entre les systèmes AMPA et NMDA : en effet, les changements dans les propriétés des NMDAr ont un large impact sur la régulation dépendante de l'expérience des réponses des AMPAr⁷³.

Comme NGF, BDNF produit une augmentation des niveaux d'expression de GRIP ; en fait, on suppose que NGF exerce son rôle sur GRIP en agissant sur le système NMDA, alors que BDNF agit plus directement sur le système AMPA sans interférer avec NMDA.

Le rôle de BDNF dans le système GABAergique a été bien étudié : la surexpression de BDNF entraîne une accélération dans la maturation du système GABA d'animaux normaux, accompagnée d'une fin plus précoce de la période critique, ou bien une maturation normale du système GABA chez des animaux soumis à l'obscurité. De plus, chez les animaux élevés à

l'obscurité, une diminution de l'expression de BDNF est corrélée avec une maturation retardée des circuits inhibiteurs GABA⁷³.

Tout ceci suggère un lien causal entre la privation totale, la diminution de BDNF et le délai dans la maturation de l'inhibition GABA corticale : une surexpression de BDNF prévient le retard ou l'altération de la maturation des processus inhibiteurs induits par la privation.

De plus, la restauration des niveaux de GAD65/67 par l'administration exogène de BDNF chez des animaux privés suggère que le BDNF est fortement impliqué dans la régulation du système GABA⁷³.

De récentes études ont montré que GRIP est présent dans les synapses GABAergiques, suggérant que BDNF pourrait être impliqué dans les deux systèmes. Les effets de BDNF sur la modulation de l'expression de GRIP se réaliseraient donc par l'intermédiaire des systèmes AMPA et/ou GABA¹¹⁸.

La régulation dépendante de BDNF des niveaux de GRIP et GAD observée chez les animaux privés suggère que BDNF pourrait moduler l'inhibition corticale en régulant l'expression de molécules clés des systèmes GABA et AMPA exprimés par les neurones GABA. Des travaux *in vitro* démontrent en effet que dans des cultures de réseaux neuronaux, il existe une plasticité synaptique dirigée par la libération dépendante de l'activité de BDNF à partir des cellules pyramidales, entraînant l'activation des neurones GABA pour maintenir l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition corticales⁷³.

En ce qui concerne NT4, nos résultats démontrent que cette neurotrophine régule l'expression de molécules clés des systèmes inhibiteur et excitateur.

L'administration exogène de NT4 neutralise les effets de la DR sur PSD95 mais pas sur NR2A dans le système NMDA. Comme BDNF, NT4 contrebalance aussi la régulation dépendante de la privation des niveaux de GRIP et GAD. Cet effet peut être expliqué par la présence de signaux sur les voies en aval des récepteurs TrkB, partagées par NT4 et BDNF. Les auteurs ont en effet supposé que les deux ligands endogènes de TrkB peuvent agir sur les mêmes systèmes de neurotransmetteur (AMPA et GABA) pour moduler la plasticité corticale visuelle⁷³.

On peut donc conclure que certaines neurotrophines agissent spécifiquement sur certains systèmes : NGF agit principalement sur le système NMDA, alors que BDNF est plus centré sur le système GABA, et l'action de NT4 semble atteindre à la fois le système excitateur et inhibiteur.

Ces données démontrent que différentes neurotrophines peuvent contrebalancer les effets de la privation visuelle totale en modulant l'expression de molécules clés des systèmes inhibiteur et excitateur.

d) Interaction entre les facteurs endogènes et l'activité exogène pour la mise en place des cartes corticales

Nous avons vu dans un paragraphe précédent que White et al. (2001)¹⁸ ont démontré le rôle de l'expérience visuelle dans la maturation des cartes corticales.

Chez des animaux soumis à une privation bilatérale totale, ces cartes sont présentes, mais n'atteignent jamais les niveaux matures finaux de réglage.

Chez les animaux soumis à une privation bilatérale partielle, avec altération des patrons d'activité, seuls des niveaux rudimentaires de sélectivité sont atteints.

Malgré ces différences, chez les deux groupes, les connexions horizontales sont moins développées et moins groupées que la normale, suggérant ainsi que cette connectique intra

corticale n'est pas essentielle pour l'expression de la sélectivité à l'orientation, mais semble malgré tout nécessaire pour la maturation complète de cette propriété.

Ces résultats démontrent donc que le patron d'activité dirigée par l'expérience est un facteur critique dans la maturation de certaines propriétés corticales¹⁸.

Mais ces données soulèvent une question : comment l'activité neuronale engendrée par une expérience visuelle, normale ou non, peut-elle interagir avec des facteurs endogènes pour améliorer ou détériorer la sélectivité à l'orientation ?

Des modèles récents suggèrent que les patrons intrinsèques d'activité, en particulier les signaux ON/OFF provenant du NGL, sont suffisants pour établir les réponses sélectives des neurones de la couche IV. L'activité endogène de ces signaux façonnent les circuits locaux à l'origine de la mise en place des colonnes, et participent à l'établissement et la maturation partielle de la sélectivité à l'orientation en l'absence totale d'expérience visuelle, sans intervention des connexions horizontales¹⁸.

Cependant, cette activité intrinsèque ne suffit pas à la maturation complète : des conditions normales d'éclairage sont nécessaires pour rendre possibles les interactions entre les facteurs endogènes et l'activité sensorielle.

L'expérience normale agirait en synergie avec l'activité intrinsèque et les autres facteurs endogènes pour améliorer la précision spatiale et temporelle des connexions favorisant une bonne orientation, renforçant ainsi les circuits corticaux d'orientation par un mécanisme de Hebb (Cf. mécanismes de la MD). Ceci se produirait dans les circuits locaux responsables des colonnes d'orientation, mais aussi dans les circuits horizontaux des couches II/III, comme l'ont montré les résultats de l'étude qui soulignent qu'une maturation complète de ce réseau nécessite une expérience visuelle normale¹⁸.

En revanche, une expérience anormale altérerait cette synergie et détériorerait ainsi les différents circuits responsables de l'orientation, provoquant alors une faille dans la maturation et le renforcement de la carte corticale rudimentaire présente à l'ouverture des yeux¹⁸.

Ces résultats amènent donc à la conclusion que le patron d'activité évoquée par l'expérience sensorielle affecte l'architecture des circuits intra corticaux et semble être le principal facteur critique dans la maturation de la sélectivité à l'orientation dans le cortex visuel en développement¹⁸.

Toutes ces données sur les différentes privations visuelles nous ont permis de mettre en évidence quelques conséquences essentielles d'un manque de stimuli sensoriels, sur les circuits neuronaux comme sur le comportement guidé par les sens.

Le modèle essentiel, le plus étudié, reste la privation unilatérale par suture des paupières, qui démontre que la privation de signaux visuels pour un œil déclenche l'élaboration de connexions neuronales préférentielles du côté non privé, et la régression des connexions du côté privé. Cette plasticité de dominance oculaire est un excellent exemple des modifications dépendantes de l'activité des connexions synaptiques. Cette réorganisation des circuits neuronaux en fonction de l'environnement se réalise aussi bien sur les afférences qui véhiculent les signaux provenant des yeux jusqu'au cortex que sur les structures dendritiques des neurones corticaux. L'information responsable de ces changements dans les connexions est codée sous forme électrique, en potentiels d'action, et elle est convertie en modifications structurales dendritiques et fonctionnelles par des signaux intracellulaires.

Ces données nous permettent donc de conclure que la privation sensorielle agit à tous les niveaux du système nerveux, anatomique, fonctionnel, comportemental, cellulaire,

moléculaire ; en effet, on a une altération du signal électrique sur les afférences thalamo corticales, responsable de la modification de connexions neuronales par modulation de la transmission synaptique, se répercutant au niveau fonctionnel avec une modification des propriétés corticales physiologiques et une perte de réponse cellulaire, et, au final, une atteinte du comportement visuel avec perte d'acuité et de réponse visuelles.

On a donc ici un premier modèle du mécanisme d'action d'une privation sensorielle, avec les différents niveaux d'action : structure et fonction neuronale de base, fonctions d'intégration cérébrales et comportement qui en résulte.

Voyons maintenant un autre exemple de privation sensorielle, beaucoup moins détaillé car beaucoup moins documenté ; il s'agit ici de voir si les effets et les mécanismes des différentes privations sont similaires ou comparables.

2) Privation tactile

Nous allons ici nous limiter à rechercher les similitudes entre les conséquences d'une privation visuelle et celles d'une privation tactile sur le cortex sensoriel. Les données pour le cortex somesthésique restent beaucoup plus limitées que celles concernant le cortex visuel, nous raisonnerons essentiellement par comparaison.

Les données portent essentiellement sur le cortex somesthésique du rat, chez lequel on réalise une coupe de certaines vibrisses et on évalue les conséquences dans le cortex primaire.

Le « barrel cortex » est une représentation somatotopique des vibrisses sensorielles du museau des rongeurs qui est formé par la réunion d'afférences thalamiques ventrales qui innervent les cellules de la couche IV.

Il a été démontré que les différentes aires corticales identifiées en fonction des vibrisses dont elles supportent les projections, les barrels, font partie d'une organisation corticale en colonnes similaire aux autres systèmes sensoriels, et en particulier au cortex visuel (Guyton, 1991)¹⁸¹.

Ce cortex est un système idéal, tout comme le cortex visuel, pour étudier le développement cortical dépendant de l'expérience. En effet, chaque colonne corticale (« barrel ») est une unité morphologique reliée de façon topographique à une moustache principale située sur le museau controlatéral : cet arrangement fournit donc une trame standard de référence pour détecter les changements dépendants de l'expérience dans l'organisation fonctionnelle corticale¹⁸¹.

De plus, l'altération des récepteurs sensoriels périphériques peut être facilement réalisée par la section des vibrisses, et il est possible d'enregistrer à la fois les réponses corticales des récepteurs fonctionnels et celles des récepteurs altérés.

On a vu que l'expérience visuelle est essentielle pour l'établissement des circuits corticaux permettant une vision binoculaire normale : la fermeture uni ou bilatérale des yeux chez les jeunes Rongeurs, Carnivores ou Primates altère les colonnes de dominance oculaire et la réponse des cellules corticales. Une question essentielle se pose alors : les facteurs environnementaux influencent-ils de façon similaire le développement des autres aires corticales sensorielles ?

Chez l'homme, on a étudié l'hypodynamie-hypokinésie (HH), modèle d'une privation sensorielle de la jambe, lorsque les pieds ne sont plus en contact avec le sol pendant une certaine durée ; les récepteurs cutanés ne sont alors plus activés, et les signaux sensoriels arrivant au cortex somesthésique primaire sont considérablement réduits.

En conséquence, une réorganisation corticale de la représentation de la jambe se met en place, indiquant une plasticité de la carte corticale somesthésique, puis on assiste à un changement dans les propriétés de réponse des cellules, avec des neurones plus réactifs : le seuil de détection cutané est alors plus bas et l'amplitude des réponses est augmentée (Dupont et al., 2003) ⁷⁴.

1. Conséquences d'une privation tactile

A/ Conséquences neuronales physiologiques

a) Réponse des cellules corticales

Simons et Land (1987) ⁷⁵ ont modifié les expériences tactiles normales de jeunes rats en les privant d'information sensorielle fournie par leurs moustaches faciales développées.

Des analyses électrophysiologiques montrent qu'une simple coupe des moustaches le jour de la naissance entraîne des anomalies marquées dans les propriétés de réponse des neurones du cortex somesthésique, avec une baisse significative de la réponse des cellules relatives aux moustaches sectionnées. La privation réduit la capacité des organes sensoriels altérés à activer leurs aires corticales correspondantes.

On a donc, comme pour le cortex visuel, une plasticité fonctionnelle en réponse à une expérience précoce altérée, qui constitue un aspect majeur du développement cortical.

b) Activité neuronale

De même, lorsqu'on supprime certaines vibrisses du museau d'un rat ou d'une souris, les aires corticales correspondantes (les « barrels ») montrent une activité beaucoup plus basse que les aires reliées aux vibrisses normalement présentes. Ces résultats démontrent qu'une coupe des vibrisses périphériques est suffisante pour priver les neurones corticaux relatifs d'une activité normale ⁷⁵.

Lebedev et al. (2000) ⁷⁶ ont étudié la redistribution de l'activité neuronale à travers le cortex barrel du rat à la suite d'une altération de l'utilisation de deux moustaches.

D'un même côté du museau, ils ont épargné deux vibrisses, et coupé toutes les autres ; l'enregistrement des neurones corticaux 3 jours plus tard dans le cortex contralatéral donne les résultats suivants : la stimulation des vibrisses coupées produit une distribution spatiale réduite de l'activité corticale, alors que la stimulation des vibrisses intactes entraîne une distribution plus large. Des enregistrements simultanés dans plusieurs colonnes du barrel cortex suggèrent que cette redistribution des réponses sensorielles s'explique au moins partiellement par des changements de connectique entre les colonnes corticales.

Une altération même très brève de l'utilisation des récepteurs tactiles est donc suffisante pour déclencher une réorganisation dans la distribution de l'activité neuronale évoquée par l'expérience sensorielle à travers le barrel cortex ⁷⁶.

De nombreux auteurs ont souligné le rôle de l'activité neuronale dans le développement des colonnes corticales de la couche IV du cortex somesthésique primaire. Des niveaux normaux d'activité neuronale empêchent les changements induits par une privation dans le cortex somesthésique, et une privation entraîne des changements dans la distribution et les niveaux d'activité corticale ⁷⁶.

c) Organisation fonctionnelle et anatomique du cortex somesthésique

Cependant, la fonction du cortex somesthésique semble relativement résistante à une privation sensorielle. Erchova et al. (2003) ⁷⁷ ont infligé une privation sensorielle par section des moustaches, ou motrice par section du NC VII, selon les animaux. Les résultats ne soulignent aucune altération fonctionnelle majeure, quelque soit le type de privation. De plus, l'organisation topographique du cortex somesthésique est conservée.

Les auteurs concluent donc que, de façon similaire au cortex visuel, l'expérience sensorielle anormale altère le réglage fin des propriétés corticales, mais la structure et la fonction de base du cortex sont résistantes à une privation sensorielle ou motrice.

d) Réglage des cartes corticales : propriétés des champs récepteurs

Lendvai et al. (2000) ⁷⁸ ont étudié la physiologie des champs récepteurs sous l'influence d'une expérience sensorielle.

Les auteurs ont voulu déterminer si la privation tactile était susceptible de perturber le développement des cartes du barrel cortex. Ils ont donc examiné les effets physiologiques de la coupe des vibrisses sur les champs récepteurs des couches II/III, en utilisant des microélectrodes pour enregistrer la dynamique des potentiels de membrane des neurones corticaux entre P14 et P16. L'amplitude des potentiels post synaptiques a été mesurée en réponse à la déviation d'une moustache.

Les résultats permettent une comparaison de la carte sensorielle typique chez un animal contrôle avec une moustache principale dominante et un réglage aigu des champs récepteurs (Cf. Fig. 29A), et de celle d'un animal privé montrant un réglage faible (Cf. Fig. 29B).

Chez un animal normal, l'amplitude des potentiels post synaptiques est plus importante pour la réponse à la stimulation de la moustache principale, et les moustaches périphériques produisent une réponse plus faible.

Chez les animaux privés, la réponse à la moustache dominante est plus faible que celle des contrôles, et la réponse aux moustaches périphériques semble plus forte et plus large. La privation sensorielle au cours de la période critique a donc de profonds effets sur les réglages des cartes sensorielles des couches II/III du cortex somesthésique ⁷⁸.

Ces auteurs mettent donc en évidence, comme pour le cortex visuel, que l'expérience sensorielle intervient dans le réglage fin des propriétés physiologiques corticales mais la structure et la fonction de base du cortex somesthésique se mettent en place de façon indépendante de stimuli extérieurs.

On retrouve, pour la privation tactile, les mêmes cibles corticales que pour la privation visuelle : activité neuronale et niveau de réponse des cellules corticales à la stimulation des récepteurs sensoriels, propriétés des champs récepteurs par l'intermédiaire des potentiels de membrane des neurones corticaux. On constate, de façon similaire, une dépression des cellules corticales relatives aux moustaches coupées ou privées de stimuli.

B/ Conséquences neuronales anatomiques

a) Connexions thalamo corticales et intra corticales

Schierloh et al. (2003) ⁷⁹ ont voulu savoir si, comme pour la carte corticale visuelle, une privation sensorielle infligée pendant la construction des circuits altérerait le patron de connexions intracorticales dans le barrel cortex du rat.

Ils ont constaté qu'une expérience tactile anormale atteint les projections des neurones de la couche II/III sur la couche V, en interrompant le patron périodique normal en colonnes de ce cortex.

Les auteurs ont alors conclu que le signal sensoriel est essentiel à l'organisation intra corticale normale des projections synaptiques sous forme de colonnes anatomiques similaires à celles du cortex visuel ⁷⁹.

De même, une période de privation sensorielle pendant les premiers stades de vie altère les relais intracorticaux pour les signaux privés entre la couche IV et la couche II/III du barrel cortex arrivé à maturité (Rema et al., 2003) ⁸⁰.

Diamond et al. (1994) ⁸¹ rapportent une réactivité plus importante des connexions intra corticales à la privation : 24 heures d'altération tactile n'atteignent pas les réponses des neurones de la couche IV, cibles des voies thalamiques, mais suffisent en revanche à modifier les connexions au dessous et au dessus de la couche IV, c'est-à-dire les connexions se trouvant au sein d'une colonne corticale.

Ces dernières sont donc particulièrement sensibles aux changements d'activité afférente, et peuvent répercuter la plasticité corticale de façon extrêmement rapide.

Il semblerait de plus, que la plasticité intervienne à des niveaux différents en fonction de l'âge de l'animal : dans les premiers temps de la vie post natale, elle concerne les voies thalamo corticales, puis, à l'adolescence, les voies intra corticales sont les plus touchées ⁸¹.

Ceci amène à la conclusion que, comme pour le cortex visuel, ce sont à la fois les voies horizontales et verticales qui sont le siège de l'expression de la plasticité synaptique, et que les afférences thalamo corticales sont autant concernées que les circuits intra corticaux.

b) Domaines corticaux relatifs aux territoires cutanés privés ou intacts

De façon similaire au cortex visuel, suite à une section de certaines vibrisses, il a été montré que la stimulation des moustaches intactes entraîne une extension de l'aire corticale relative, parallèlement à une réduction du domaine cortical relatif aux moustaches coupées (Lebedev et al., 2000) ⁷⁶.

Jablonska et al. (1995) ⁸² ont étudié les changements de la représentation fonctionnelle des vibrisses du museau dans le barrel cortex de souris, suite à une lésion de nerfs sensoriels ; ces changements plastiques de représentation corticale ont été visualisés par une autoradiographie au 2-deoxyglucose. Seule une moustache a été épargnée, afin de conserver une situation contrôle.

Sept jours après la lésion nerveuse, la représentation corticale de la vibrisse intacte a augmenté en largeur de 60%.

Lebedev et al. (2000) ⁷⁶, par l'expérience décrite dans le paragraphe précédent, démontrent une redistribution de l'activité corticale au profit des vibrisses intactes, relatives à une réorganisation des connexions corticales, et vont plus loin en soulignant le parallèle entre cette redistribution de l'activité, les connexions corticales, et les domaines corticaux relatifs aux différentes vibrisses. Les deux moustaches épargnées deviennent en effet représentées de façon beaucoup plus marquée dans les colonnes corticales à la fois privées et non privées. Ces changements dépendants de l'expérience suggèrent donc une expansion de la représentation corticale de ces moustaches dans les colonnes corticales voisines.

Le mécanisme de cette extension semble identifié : les zones corticales ayant perdu leur principal signal sensoriel commencent alors à répondre aux récepteurs adjacents intacts, et il en est de même dans les cortex visuel et auditif.

Ce mécanisme de « remplacement » trouve son origine dans les zones corticales initialement silencieuses qui sont finalement utilisées pour analyser l'information des récepteurs sensoriels restants, de la même façon qu'un sens déficient est compensé par le développement d'un autre sens susceptible de pallier le manque d'information (Rauschecker, 1995) ²³⁸.

c) Caractéristiques morphologiques : structure des champs récepteurs, épines dendritiques et densité synaptique

D'autres auteurs soulignent le rôle de l'expérience dans la formation anatomique du cortex : une privation sensorielle pendant la période critique réduit la motilité des épines dendritiques et interrompt la structure et la plasticité des champs récepteurs des neurones de la couche II/III du barrel cortex. Elle n'affecte pas, en revanche, les champs récepteurs des neurones recevant les afférences thalamiques (Lendvai et al., 2000) ⁷⁸.

Bryan et Riesen (1989) ⁸³ ont étudié l'influence d'une privation somesthésique et motrice sur de jeunes Singes macaques élevés individuellement jusqu'à l'âge de 6 mois dans des cages en verre, leur permettant une stimulation visuelle mais pas tactile.

Les conditions d'élevage diffèrent par leur degré de stimulation somesthésique : dans un cas, les singes sont dans des cages totalement vides, dans l'autre ils ont accès à des objets de jeu (trapèzes, échelles...).

Les changements neuroanatomiques sont évalués sur le nombre d'épines dendritiques apicales et la complexité des branchements des neurones de la couche III.

Les résultats montrent une réduction significative du nombre d'épines pour les cortex moteur et somesthésique dans le cas d'une privation tactile totale, à la différence du cortex visuel, utilisé comme contrôle. La complexité des points de branchements n'est en revanche diminuée que dans le cortex moteur de ces mêmes animaux.

La privation tactile a donc des effets au niveau de la densité en épines dendritiques au niveau de la couche III du cortex somesthésique.

De plus, on peut conclure de cette étude que cette densité représente une mesure directe de la connectivité neuronale, et l'évaluation la plus sensible des effets d'une privation environnementale précoce.

Vees et al. (1998) ⁸⁴ ont eux aussi étudié les changements en nombre et en taille des épines dendritiques dans le barrel cortex après une section unilatérale des moustaches pendant les deux premiers mois de jeunes rats.

Ils ont constaté, du côté ipsilatéral à la privation, un nombre totale d'épines augmenté de 67%, une épaisseur augmentée de la couche IV de ce même côté, ainsi que des changements morphologiques et une augmentation de la taille.

Ces données rejoignent les autres études sur l'influence de l'activation des récepteurs sensoriels, pendant une période de grande sensibilité, sur la morphologie neuronale et l'organisation structurale dendritique du cortex somesthésique primaire. L'activation excessive des afférences thalamiques du côté intact pourrait entraîner une production accrue de facteurs trophiques (BDNF), médiateurs de la plasticité neuronale ⁸⁴.

Enfin, une autre étude souligne le lien entre le renouvellement ou formation des épines dendritiques et la construction des circuits corticaux (Stern et al., 2001) ⁸⁵ : le turnover de ces dernières est maximal pendant la seconde semaine post natale, au moment où les circuits corticaux synaptiques se développent le plus rapidement.

On peut donc relier la plasticité de ces épines et la synaptogénèse sous jacente à l'émergence et à la mise en forme précise des cartes corticales, elles-mêmes sous l'influence directe de l'expérience sensorielle.

Lendvai et al. (2000) ⁷⁸ ont étudié la dynamique structurale des épines dendritiques et de leurs précurseurs, les filopodia, lors de la synaptogénèse, sous l'influence d'une expérience sensorielle.

Les filopodia, appendices dendritiques très mobiles, précèdent les épines dendritiques lors du développement des contacts synaptiques, et initient ces contacts avec les axones afin de former des synapses matures. Ce sont donc les précurseurs des épines dendritiques, structures matures beaucoup plus stables. Ces deux structures sont hautement mobiles, elles changent de longueur et de forme, apparaissent et disparaissent en permanence ; cette mobilité est maximale chez les jeunes animaux (P8-P12) et décroît avec l'âge, la structure dendritique étant stable chez les animaux de P16 à P19 ⁷⁸.

Cette mobilité indique un réarrangement rapide des connexions synaptiques et des circuits neuronaux. Les auteurs ont alors testé le rôle de l'expérience sensorielle dans cette mobilité en taillant les moustaches des animaux pendant 1 à 3 jours, et en estimant les répercussions sur la structure et la dynamique de ces appendices par imagerie.

Les résultats indiquent que cette mobilité est modulée par l'expérience antérieure, mais seulement pendant une brève période critique entre P11 et P13, durant laquelle la privation diminue cette mobilité de 37% dans les régions du cortex correspondant aux vibrisses taillées (Cf. Fig. 29C).

Ces effets n'interviennent ni chez des animaux plus âgés (P14-P16) ni chez des animaux plus jeunes (P8-P10), et correspondent à la période de synaptogénèse (Cf. Fig. 29D et E). On constate de plus que les régions corticales adjacentes ne montrent aucune modification, indiquant une grande spécificité des effets de la privation sensorielle. De façon inattendue, cette dernière n'affecte pas la densité, la longueur ou la forme de ces épines (Cf. Fig. 29F).

L'utilisation de l'imagerie pour visualiser la dynamique des épines dendritiques et des enregistrements électrophysiologiques du potentiel post synaptique (Cf. paragraphe des conséquences physiologiques neuronales) permettent de conclure que la privation sensorielle peut diminuer la motilité des épines mais n'altère pas la structure moyenne ou la densité de ces appendices, et que cette altération spinale est associée à un défaut dans le développement des champs récepteurs. Cette privation ne module donc pas le nombre de synapses en lui-même, mais perturbe le réarrangement dépendant de l'expérience des connexions synaptiques, requises pour la formation des cartes sensorielles corticales précises. Cette réorganisation est

limitée à une période critique restreinte, distincte de celle durant laquelle la structure du barrel cortex peut être modifiée par des altérations des récepteurs sensoriels ⁷⁸.

L'expérience sensorielle dirige donc la plasticité dendritique, qui sous tend la réorganisation des circuits neuronaux, probablement par compétition entre les « barrels ». La mobilité dendritique étant fortement corrélée avec le taux de synaptogénèse, cette étude implique que la plasticité dépendante de l'expérience pourrait, au moins en partie, être basée sur la formation de nouvelles connexions synaptiques plutôt que la modification de synapses existantes ⁷⁸.

Enfin, Maravall et al. (2004) ⁸⁶ apportent quelques précisions sur la plasticité dendritique des couches corticales II/III : ils soulignent tout d'abord, en accord avec les études précédentes, que la plasticité des cartes sensorielles et des circuits n'intervient que pendant une période restreinte de P10 à P14, durant laquelle la privation interfère avec la maturation normale du cortex.

De plus, ils précisent que seules les structures dendritiques secondaires sont concernées par ce réarrangement ; le nombre de dendrites basales primaires est en effet établi à un stade plus précoce. Enfin, le nombre d'extrémités de branchement ne varie pas de façon significative avec l'âge, suggérant que les réarrangements comportent à la fois des rétractions et des additions de branchements.

Une altération des signaux sensoriels arrivant dans les couches II/III du barrel cortex affecte donc l'élaboration des branchements secondaires, plutôt que la croissance des dendrites existantes.

Les effets de la privation, qui diminuent la fraction relative de branches secondaires, peuvent être détectés rapidement : un jour après le début de la privation, les neurones privés sont déjà différents des neurones contrôles, indiquant que les réarrangements dendritiques se mettent en place très rapidement ⁸⁶. Cette dernière donnée rejoint la grande mobilité dendritique observée *in vivo*, comme on l'a vu plus haut.

Au niveau cellulaire, la plasticité repose donc sur la maturation dépendante de l'expérience des synapses excitatrices, la formation de nouvelles synapses ou l'élimination de synapses existantes, c'est-à-dire un fort taux de modifications synaptiques, parallèle à un renouvellement et réarrangement des structures dendritiques très marqués, à l'image de la mobilité des épines dendritiques.

d) Contacts synaptiques

Micheva et Beaulieu (1995) ⁸⁷ apportent une précision sur l'influence de l'expérience sensorielle sur les circuits synaptiques du cortex, et en particulier sur la population de contacts synaptiques. Les auteurs ont étudié la distribution quantitative de deux populations de synapses dans chaque couche corticale du barrel cortex chez des rats privés depuis la naissance par une section continue des moustaches: les contacts synaptiques totaux et les contacts synaptiques GABA.

Ils ne mettent pas en évidence d'altération significative de la distribution quantitative de la population synaptique totale, mais soulignent en revanche une perte importante du nombre et de la proportion de contacts GABA dans la couche IV du barrel cortex des animaux privés (Cf. Fig. 30). Ces changements peuvent être attribués à une perte spécifique d'environ 2/3 des contacts GABA ayant pour cible les épines dendritiques.

Les contacts synaptiques dus aux terminaux GABA dans la couche IV, et en particulier ceux visant les épines dendritiques, représentent donc une base structurale de la plasticité dépendante de l'expérience⁸⁷.

De plus, puisque dans le modèle de plasticité corticale dépendante de l'expérience du cortex somesthésique, les propriétés des champs récepteurs des neurones semblent affectées, on peut suggérer que le contrôle inhibiteur des épines dendritiques est un élément clef de l'élaboration de ces propriétés fonctionnelles.

Sadaka et al. (2003)⁸⁸ démontrent, quant à eux, une diminution de 43% dans la densité des synapses thalamocorticales due à une privation par section des vibrisses.

Les résultats des différents auteurs ne s'accordent donc pas forcément sur les détails des effets de la privation tactile ; en revanche, on retrouve les principes essentiels de la plasticité structurale corticale identifiés dans le cortex visuel : modification de la taille des territoires corticaux en fonction de la stimulation des moustaches associées, modulation des connexions thalamo corticales et intra corticales en fonction des signaux sensoriels provenant des récepteurs périphériques, plasticité dendritique (modifications de la mobilité, de la taille ou de la densité des épines dendritiques selon les auteurs), contacts synaptiques (diminution de la population synaptique totale ou seulement de la sous population de synapses GABA selon les auteurs), structure des champs récepteurs.

Toutes ces modifications anatomiques sous l'influence de l'expérience sensorielle sont la base de la réorganisation des circuits neuronaux, par réarrangement des connexions synaptiques existantes, élimination ou création de nouvelles synapses, et de la formation des cartes corticales sensorielles précises.

C/ Conséquences comportementales

Simons et Carvell (1996)⁸⁹ ont examiné l'importance de l'expérience tactile précoce dans le développement de la fonction somesthésique discriminative, en étudiant la compétence et les stratégies de mouvement de rats soumis à une section d'une vibrisse entre la naissance et P45. Le test porte sur une discrimination tactile, surface lisse versus surface rugueuse, ou surface rugueuse versus surface rugueuse.

Les animaux privés montrent une altération de la discrimination surface rugueuse versus rugueuse. De plus, cette anomalie s'accompagne, chez ces animaux, de patrons de fréquence anormaux.

Il a donc été conclu que l'expérience tactile anormale dans les premières semaines de vie altère de façon importante, et peut-être permanente, l'intégration somesthésique qui permet la discrimination tactile.

De plus, on peut mettre en évidence, lors de la privation d'un système sensoriel, des changements compensateurs dans les autres systèmes. Les effets d'une privation tactile sur des rats nouveaux-nés ou sur des rats adultes ont été évalués de façon comportementale dans une pyramide, en mesurant le temps nécessaire pour atteindre un but avec récompense alimentaire. Les tests démontrent que les adultes sont plus rapides que les jeunes ; cependant, après répétition des tests, les performances des jeunes rats s'améliorent et deviennent meilleures que celles des animaux contrôles.

Cette étude comportementale démontre une adaptation sensorielle des animaux qui, lorsqu'ils sont privés d'un sens, sollicitent d'avantage les autres sens pour compenser ce déficit (Volgyi et al., 1993)⁹⁰.

D/ Conséquences sur les voies somesthésiques en amont du cortex

Comme dans le cas des voies visuelles, il semblerait que le cortex ne soit pas la seule entité altérée par la privation sensorielle tactile. Mais là encore, les avis des différents auteurs divergent.

Shetty et al. (2003)⁹¹ démontrent que les manipulations sur les moustaches chez de jeunes rats en développement, qui altère la naissance des signaux tactiles, exerce un effet à long terme sur les réponses des neurones du ganglion trijumeau à la stimulation périphérique ; ils s'opposent ainsi à la théorie selon laquelle les effets de la privation somesthésique ne touchent que le cortex, en ignorant le relai thalamique et le ganglion trijumeau.

Les auteurs ont rassemblé entre elles les moustaches de ces rats, de la naissance à P21, et ont constaté que cette altération de l'expérience normale n'avait pas d'effet sur la latence des réponses des neurones du ganglion trijumeau, mais que ces réponses semblaient anormalement larges lors de mouvements des moustaches vers l'intérieur et l'extérieur. Ces effets sont de plus beaucoup plus prononcés chez les animaux pour lesquels les moustaches sont arrachées de façon répétée pendant le développement, par rapport à ceux pour lesquels la manipulation n'est exécutée qu'une seule fois.

Les expériences soulignent en fait que des modifications rapides des réponses sont détectées au niveau sous-cortical lors de manipulations qui altèrent le système sensoriel périphérique ou qui le déséquilibrent en rendant silencieuse une classe de fibres nerveuses.

En revanche, lors de modulations non invasives et inoffensives de l'expérience sensorielle, ou lors d'apprentissage sensoriel, les modifications de réponse les plus précoces semblent provenir du cortex, et c'est le cortex lui-même qui est alors réorganisé avant ses signaux afférents⁹¹.

2. Mécanismes d'une privation tactile

A/ La dynamique post synaptique et la réorganisation corticale

Hata et Stryker (1994)²⁵ ont souligné, dans le cortex visuel comme dans le cortex somesthésique des Mammifères, l'importance de l'activité post synaptique pour la plasticité anatomique des signaux thalamo corticaux.

L'utilisation d'un antagoniste glutamate (AVP) bloque en effet le réarrangement des afférences induit par la destruction du follicule d'une vibrisse : la suppression des réponses post synaptiques entraîne une restriction du territoire cortical relatif aux afférences les plus actives, avec en corollaire une extension complémentaire pour les afférences les moins actives.

Sans activité post synaptique, l'activité pré synaptique joue un rôle moins important dans la détermination des aires corticales en fonction de l'activité des signaux. C'est seulement lorsque les cellules post synaptiques sont aptes à fournir une réponse que l'on assiste au

schéma classique d'extension territoriale pour les afférences les plus actives et de restriction pour les moins actives²⁵.

La formation de connexions spécifiques dans le système nerveux en développement résulte donc de mécanismes qui augmentent la force des synapses ayant une activité pré et post synaptique corrélée.

Finnerty et al. (1999)⁹² ont étudié plus précisément le rôle de la dynamique post synaptique en évaluant l'amplitude des potentiels excitateurs post synaptiques (EPSP) dans les couches corticales II/III en fonction des conditions de vie (moustaches altérées ou intactes).

Les auteurs ont évalué l'efficacité synaptique par l'amplitude des EPSP lors d'une salve de stimuli, et la force synaptique par la quantité de ressources synaptiques disponibles pour générer cet EPSP, c'est-à-dire l'amplitude maximale des EPSP.

Les résultats montrent des modifications de la dynamique post synaptique des voies horizontales et verticales à l'origine des changements dans la force et l'efficacité synaptiques, sous l'influence d'une privation sensorielle : par exemple, dans les voies verticales de la couche IV à la couche II, on trouve une augmentation significative de la force synaptique dans le cortex intact, par rapport au cortex privé. De même, dans les voies horizontales, l'augmentation de force synaptique est maximale entre le cortex épargné et le cortex privé, et c'est à ce niveau qu'on retrouve les changements anatomiques les plus marqués.

La privation sensorielle modifie donc la dynamique excitatrice synaptique à la jonction du cortex privé et intact⁹².

Cette augmentation de la force synaptique dans le cortex intact soutient l'idée que la privation sensorielle renforce les voies non privées, et affaiblit les voies privées. De plus, la corrélation entre les changements anatomiques et les changements physiologiques de la force synaptique indique que les mécanismes qui modifient la dynamique post synaptique à court terme pourraient être les mêmes que ceux qui dirigent les changements anatomiques à long terme.

L'expérience sensorielle modifie donc la dynamique post synaptique des synapses excitatrices, et sélectionne, par le renforcement ou l'affaiblissement de certaines synapses, les circuits neuronaux nécessaires à la réorganisation des cartes corticales.

On a donc identifié la dynamique synaptique à court terme comme mécanisme cellulaire de la plasticité synaptique.

Reste à déterminer la cause de ces modifications de dynamique synaptique : d'après Finnerty et al. (1999)⁹², il est possible que les changements de la dynamique post synaptique soient dus à un mécanisme de potentialisation à long terme (LTP), et Wallace et al. (2001)⁹³ ont souligné le rôle de l'activité post synaptique dans la potentialisation et la dépression des réponses corticales en fonction de l'altération des vibrisses ; mais il faut déterminer précisément le mécanisme à l'origine de cette modulation.

Est-ce la perte de signal sensoriel, comme dans le cas de la LTP, ou est-ce la compétition entre les signaux du cortex privé et ceux du cortex intègre ? Autrement dit, est-ce un mécanisme hétéro ou homosynaptique ?

B/ Perte de signal ou compétition entre les signaux ?

a) Intervention concomitante des mécanismes hétéro et homosynaptiques

Afin d'identifier la contribution d'une perte de signal sensoriel et celle d'une compétition entre les signaux des cortex privé et non privé dans les remaniements de la dynamique synaptique sous l'effet d'une privation tactile, les mêmes auteurs ont relevé ces dynamiques synaptiques au milieu du cortex privé et au milieu du cortex intact ⁹² ; ces résultats peuvent ensuite être comparés avec les résultats précédents, qui soulignent les dynamiques synaptiques à la jonction du cortex privé et non privé, et on peut ainsi déterminer la contribution relative de la perte de signal et de la compétition entre les signaux.

Les résultats indiquent qu'il existe une petite mais significative diminution de la force synaptique des voies horizontales de la couche II du cortex privé, par rapport au cortex intact, après 5 jours de privation. 10 ou 14 jours de privation induisent le même affaiblissement modéré de la force synaptique dans le cortex privé : les changements ne tendent pas à s'accroître lorsque la durée de la privation augmente.

En revanche, pour les voies verticales de la couche IV à la couche II dans le cortex privé, la dynamique n'est pas modifiée par la privation sensorielle.

Ces résultats présentent quelques similarités avec l'expérience précédente réalisée à la jonction du cortex privé et non privé : les changements de dynamique synaptique sont plus marqués dans les voies horizontales de la couche II que dans les voies verticales.

Cependant, il existe une différence majeure entre les deux expériences : les changements sont beaucoup plus prononcés à la jonction des cortex épargné et privé. Ceci nous amène à penser que la perte de signaux sensoriels qui intervient dans le cortex privé ne suffit pas à expliquer les changements que l'on retrouve à la jonction des deux aires corticales, et que la modulation de la dynamique synaptique doit faire intervenir des mécanismes compétitifs ⁹².

On peut donc conclure que ces changements sont le résultat d'une combinaison de perte de signal et de compétition entre signaux.

On a donc des évidences de mécanismes compétitifs dans le cortex somesthésique primaire à la jonction de deux aires corticales soumises à des conditions de privation différentes. Cette compétition a été documentée, on l'a vu, de façon beaucoup plus claire dans le cortex visuel, dans lequel une privation unilatérale au cours de la période critique entraîne un réarrangement de la carte de dominance oculaire.

Ces expériences démontrent que la perte de signal sensoriel n'explique pas tous les changements de la dynamique synaptique à court terme qui intervient à la suite d'une privation sensorielle, et que la compétition entre les signaux contribue à la réorganisation des cartes corticales.

D'autres auteurs se sont penchés sur l'identification du mécanisme cellulaire de la plasticité, et sur l'étude de la potentialisation ou de la dépression des réponses à la stimulation des vibrisses. Fox et al. (1996) ⁹⁴ ont démontré l'existence de mécanismes homosynaptiques, en montrant que dans le baril cortex des souris ou des rats de jeune âge, la privation de stimuli tactiles était à l'origine d'une plasticité corticale, impliquant la potentialisation des réponses aux vibrisses intactes, et la dépression des réponses aux vibrisses altérées dans les couches II/III du cortex somesthésique.

Le même auteur a différencié l'intervention des deux types de mécanismes en comparant les effets d'une privation sur toutes les vibrisses, donc en l'absence de tout mécanisme hétérosynaptique, et les effets de la privation sur une seule vibrisse, donc en présence d'une influence hétérosynaptique maximale.

Après 7 jours de privation et 6-8 jours de repos pour laisser repousser les vibrisses taillées, l'auteur a testé les réponses corticales, thalamiques, et ganglionnaires trijeminales à la stimulation de ces vibrisses. Les résultats montrent une dépression corticale beaucoup plus importante lorsqu'une seule vibrisse est atteinte, et une altération plus atténuée, mais bien présente, quand toutes les vibrisses sont coupées⁹⁴.

Cette donnée met en évidence une dépression régulatrice des réponses aux vibrisses privées par les vibrisses restées intactes, et souligne ainsi la présence de mécanismes hétérosynaptiques.

La présence d'une dépression, même minime, lors d'une atteinte de toutes les vibrisses souligne qu'un simple arrêt de l'activation a un effet dépressif sur les réponses, suggérant un mécanisme homosynaptique, mais que cette dépression est bien plus marquée lorsque certains signaux restent actifs.

Il semble donc que les deux mécanismes interviennent de façon concomitante dans les effets d'une privation tactile⁹⁴.

Cependant, très peu d'auteurs ont réellement démontré l'incidence, *in vivo*, de la LTD dans le cortex somesthésique.

Allen et al. (2003)⁹⁵ ont, eux, réussi à prouver que la privation tactile induit une dépression « LTD-like » sur les synapses excitatrices intra corticales entre la couche IV et la couche II/III.

Cette dépression est spécifique des colonnes corticales, et elle est en partie dirigée par la compétition entre les moustaches actives et inactives. On a donc encore une fois une intervention simultanée des mécanismes de perte de signal par dépression et de compétition entre les signaux. Ces propriétés suggèrent que cette dépression « LTD-like » sous tend la réduction des réponses corticales aux moustaches altérées, base de la plasticité des cartes corticales⁹⁵.

Le principe général de la privation est donc le même pour les différentes privations, tactile ou visuelle, comme nous l'avons déjà vu auparavant : une altération du signal sensoriel au niveau périphérique représente un patron modifié de décharges électriques neuronales, qui se transforment en modifications synaptiques dépendantes de l'activité.

De façon similaire encore entre le cortex visuel et somesthésique, le problème du mécanisme cellulaire de ces changements reste posé ; de nombreuses théories se sont concentrées sur la potentialisation et la dépression synaptique (LTP et LTD), mais les mécanismes compétitifs restent également de bons candidats. Cependant, il est toujours difficile de réaliser des expériences adéquates pour tester l'intervention des deux théories en raison du manque de possibilités de mesure simple de la quantité ou du degré de potentialisation des synapses. Des expériences réalisées *in vitro* permettent d'affirmer que LTP/LTD sont impliquées dans la plasticité dépendante de l'expérience, comme pour le cortex visuel, mais des questions restent posées sur le déroulement exact *in vivo*. Il semble en tout cas admis que la réalité impose une intervention concomitante des deux types de mécanismes dans la plasticité corticale, quelles qu'en soient les modalités exactes.

b) La théorie de Bienenstock-Cooper-Munroe (BCM)

Comme pour le cortex visuel, la théorie BCM s'applique au cortex somesthésique, et permet d'expliquer l'association des modifications synaptiques et de l'équilibre de la balance excitation/inhibition dans la plasticité corticale et la réorganisation des cartes sensorielles ³¹.

Cette théorie suppose que chaque neurone possède un seuil dynamique de modification synaptique ; ce seuil augmente lorsque le neurone est actif et diminue lorsque le neurone est inactif.

Lors d'une altération d'une moustache, le niveau d'activité dans la colonne corticale correspondante est fortement diminué et, en corollaire, réduit le seuil de potentialisation synaptique. La modulation de l'inhibition corticale intervient également, par une désinhibition dans les colonnes corticales privées qui facilite le renforcement synaptique en permettant à l'activité convergente d'atteindre un haut niveau d'activité post synaptique. Dans les colonnes corticales actives, le seuil de modification synaptique reste suffisamment haut pour empêcher la potentialisation des signaux provenant des moustaches altérées ³¹.

En conséquence finale, la transmission de l'information à partir des colonnes corticales intactes jusqu'aux colonnes corticales privées est facilitée, alors que la transmission dans la direction opposée est restreinte.

Cette transmission unidirectionnelle permet une réorganisation des connexions entre les colonnes corticales, et en conséquence une redistribution de l'activité neuronale à travers le cortex soumis à une privation, avec réduction de la distribution et du territoire cortical relatifs aux récepteurs sensoriels privés, et augmentation de la distribution et de l'aire corticale relatives aux récepteurs intacts ³¹.

On retrouve donc, pour le cortex somesthésique, les mêmes principes que pour le cortex visuel, avec la coexistence de deux types de mécanismes de plasticité, à l'origine de la réorganisation des cartes sensorielles.

Qu'en est-il des acteurs de la plasticité ?

C/ Les acteurs moléculaires de la plasticité

On a donc vu que le cortex somesthésique était formé d'une carte complète de la surface corporelle, et que cette carte était susceptible de subir une réorganisation fonctionnelle en réponse aux manipulations périphériques. Chez les Rongeurs par exemple, l'expérience du monde à travers une unique vibrisse, au lieu des 5 normalement présentes sur chaque côté du museau, entraîne une extension de la représentation corticale de cette moustache ⁷⁶. Cette plasticité tactile possède un certain nombre de propriétés communes avec la plasticité visuelle, en est-il de même pour les mécanismes moléculaires qui sous tendent cette plasticité dépendante de l'expérience ?

a) Importance des récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA jouent un rôle important dans la plasticité du cortex somesthésique.

Reprenons l'expérience de Jablonska et al. (1995) ⁸² sur la représentation corticale des vibrisses altérées ou épargnées lors d'une section du nerf sensoriel.

On a vu qu'en conséquence de cette section, le domaine cortical des vibrisses intactes s'élargissait considérablement quelques jours après la lésion. Or ces auteurs ont aussi montré qu'un blocage partiel des NMDAr par l'AVP prévient cette augmentation : ces récepteurs interviennent donc dans les changements des cartes corticales, c'est-à-dire dans la plasticité dépendante de l'expérience du barrel cortex ⁸².

Mierau et al. (2004) ⁹⁶ ont eux aussi souligné la dépendance des récepteurs glutamate vis à vis de l'expérience sensorielle.

Leur but était de dissocier, dans la transmission synaptique excitatrice, les changements dépendants de l'expérience et ceux indépendants de l'expérience, afin d'identifier dans quelle mesure la formation et la réorganisation des circuits synaptiques dépendent des stimuli sensoriels.

Ils ont alors étudié les réponses de souris privées de sensations tactiles, durant la seconde semaine post natale, et plus précisément les réponses excitatrices passant par les récepteurs AMPA et NMDA dans les couches II/III du cortex somesthésique.

Le ratio des événements dépendants des récepteurs AMPA et NMDA (A/N) est inchangé par la privation ; en revanche, les événements véhiculés par les NMDAr diminuent, et la sensibilité à l'antagoniste sélectif de la sous unité NR2B des NMDAr est elle aussi fortement affectée par l'absence de stimuli.

Ces résultats démontrent une dissociation entre les événements dirigés par l'expérience et ceux indépendants des stimuli extérieurs, et suggèrent aussi que le développement de la composition en sous unités des récepteurs synaptiques dépend de l'expérience, contrairement au ratio A/N ⁹⁶.

De plus, comme pour le cortex visuel, les NMDAr jouent un rôle capital dans la modulation de l'efficacité synaptique en contrôlant les flux calciques, importants médiateurs de la LTP.

On vient de voir l'intervention des voies excitatrices glutamate dans la plasticité corticale, qu'en est-il des voies inhibitrices GABA ?

b) Importance des voies GABA

Micheva et Beaulieu (1995) ⁸⁷ ont démontré l'influence de l'expérience sensorielle sur les circuits GABA ; on a vu dans une étude précédente qu'ils ont déjà souligné la diminution du nombre de synapses GABA suite à une privation tactile.

Ils ont également montré qu'une privation sensorielle unilatérale entraîne des changements très sélectifs dans les circuits inhibiteurs intra corticaux des deux hémisphères : pour le cortex entier, aucun changement de densité, proportion ou taille des neurones GABA n'a été constaté dans l'hémisphère controlatéral par rapport à l'hémisphère ipsilatéral. En revanche, dans la couche IV controlatérale, la densité et la proportion des neurones GABA sont plus basses, et leur taille plus importante, comparé au côté ipsilatéral, suggérant une perte spécifique d'expression GABA dans une sous population de neurones intra corticaux. De plus, des changements dans la couche IV ipsilatérale ont aussi été notés : les neurones GABA ont une densité et une proportion plus importante que dans les deux hémisphères des animaux contrôles.

Ces changements sont localisés précisément sur les connexions des afférences thalamiques avec le cortex, et entraînent une réorganisation profonde des circuits à la fois excitateurs et inhibiteurs dans le barrel cortex privé⁸⁷.

De plus, ces mécanismes inhibiteurs intra corticaux contrôlent les propriétés fonctionnelles corticales, comme la réponse et la sélectivité des neurones du barrel cortex. Une altération de ces circuits perturbent donc non seulement l'organisation corticale, mais aussi la physiologie corticale⁸⁷.

Chez les Primates, l'expression de GAD diminue dans les régions corticales ne recevant plus d'afférences nerveuses après la section d'un nerf. Dans le barrel cortex de Rongeurs, cette même expression diminue dans les aires privées dans les 3 jours suivant le retrait des moustaches, et augmente graduellement pendant plusieurs semaines dans les couches supragranulaires des aires corticales relatives aux moustaches intactes⁸⁷.

Ceci suggère donc que les circuits inhibiteurs sont diminués dans les colonnes privées du cortex somesthésique.

c) Importance de Egr1

Ce gène code pour un facteur de transcription requis pour certaines formes de plasticité dépendante de l'activité. Une étude de Patra et al. (2004)⁹⁷ a examiné l'expression d'ARNm d'Egr1 dans le cortex somesthésique en développement, lors de conditions basiques ou lors de privation de courte durée.

L'évaluation de P9 à P21 de l'expression de ce gène dans les différentes aires corticales montre une expression augmentée dans le cortex stimulé, comparé au cortex privé. De plus, cette expression est régulée par l'âge, puisqu'elle augmente lors d'une stimulation jusqu'à P15, puis décline jusqu'à P21.

Cette régulation de ce facteur de transcription par l'expérience sensorielle et l'âge en font un candidat pour la plasticité dépendante de l'expérience et la maturation des circuits corticaux⁹⁷.

d) Importance de CaMKII

On a déjà vu, avec les mécanismes de LTP/LTD, que la plasticité peut résulter de la présence d'un commutateur moléculaire dans la synapse, tel quel le CaMKII susceptible de s'autophosphoryler³².

Cette protéine post synaptique (« calcium-calmoduline-dépendante-kinase de type II ») possède les propriétés nécessaires à l'expression de la plasticité, et certaines formes de plasticité synaptique, comme la LTP dans l'hippocampe, dépendent de α -CaMKII. Dans les couches corticales II et III, l'immunoréactivité de CaMKII est maximale, parallèlement à une plasticité dépendante de l'expérience et une LTP qui atteignent leur niveau le plus haut dans ces couches là. De plus, l'expression de CaMKII est modulée par la privation sensorielle (Glazewski et al., 1996)⁹⁸.

Fox et al. (1996)⁹⁴ ont voulu confirmer l'intervention de cette molécule dans la plasticité corticale, en soumettant des souris mutantes déficientes en gène CaMKII à une privation tactile, et en analysant la potentialisation ou la dépression des réponses corticales. Ils ont évalué la plasticité par trois facteurs : l'extension et l'expression de hauts niveaux de réponse de l'aire corticale relative à la vibrisse intacte, le changement dans l'amplitude des

réponses aux vibrisses privées ou intactes dans les colonnes corticales privées et la modification dans l'histogramme de dominance des vibrisses.

Chez les souris contrôles privées ou non, la plasticité s'exprime normalement, avec un changement dans l'histogramme de dominance dans les couches II et III (mais pas dans la couche IV), une potentialisation des réponses aux vibrisses intactes (mais aucune dépression des réponses aux vibrisses altérées) et une extension du domaine cortical répondant fortement à la stimulation de la moustache intacte.

En revanche, chez les souris mutantes homozygotes pour les deux gènes CaMKII, la plasticité semble fortement altérée : il n'y a pas de modification de l'histogramme de dominance, et la réponse des vibrisses intactes ne montre pas d'extension dans les colonnes corticales adjacentes. Les souris hétérozygotes expriment, elles, une plasticité intermédiaire ⁹⁴.

Ces résultats suggèrent que la plasticité des réponses corticales dépend de α -CaMKII. Cette dernière n'est cependant pas impliquée dans le développement précoce du cortex, puisque les colonnes corticales du barrel cortex se forment normalement chez les souris mutantes et les propriétés des champs récepteurs sont similaires à celles des souris sauvages.

En revanche, il est possible que CaMKII intervienne dans les événements de développement ultérieur du cortex. On peut poser l'hypothèse que la mutation bloque directement un mécanisme de potentialisation dans les couches II et III, qui explique les hauts niveaux d'expression de CaMKII dans ces couches là.

Fox (2002) ⁹⁹ fait la synthèse des voies anatomiques et des mécanismes moléculaires de la plasticité du « barrel cortex ».

La plasticité peut être induite, dans le cortex somesthésique, par la section de moustaches ou de vibrisses : l'altération d'une moustache conduit à l'extension de l'aire corticale correspondant aux moustaches épargnées.

Lors de la vie post natale, la plasticité intervient de façon prédominante sur les voies thalamo-corticales, alors que plus tardivement, les voies intracorticales deviennent plus importantes ; dans tous les cas, il existe de nombreuses évidences selon lesquelles les voies horizontales et verticales, entre les barrels, interviennent dans l'expression de la plasticité.

Les mutations utilisées chez la souris permettent d'étudier le rôle de molécules particulières dans la plasticité dépendante de l'expérience. On a ainsi pu souligner l'intervention de l' α -CaMKII, de mécanismes « LTP-like », et de la molécule CREB ⁹⁹.

On retrouve donc les mêmes mécanismes dans la réorganisation des circuits corticaux, somesthésique ou visuel : compétition entre les signaux, dépression et potentialisation à long terme, équilibre entre les influences excitatrices et inhibitrices, mais aussi les mêmes acteurs de la plasticité : activité neuronale, dynamique synaptique, fort remaniement synaptique associé à une plasticité dendritique marquée, voies excitatrices glutamate et récepteurs NMDA, voies inhibitrices GABA, voies CaMK, gènes précoces à l'origine d'une stabilisation synaptique, neurotrophines...

3) Privation auditive

Ce paragraphe sera traité extrêmement rapidement en raison du nombre très limité de publications à ce sujet et de la similarité de base des effets et des mécanismes de la privation auditive avec les privations tactile et visuelle abordées dans le détail précédemment. Nous ne ferons qu'illustrer la plasticité du cortex auditif par quelques exemples.

1. Modifications neuronales lors d'une surdité congénitale

Le premier exemple se situe chez l'homme, et traite de l'analyse des régions auditives cérébrales chez les adultes soumis à une surdité congénitale (Emmorey et al., 2003)¹⁰⁰.

Le but de l'étude est d'évaluer les changements de l'organisation et de la structure neuronales sous l'influence d'une privation sensorielle : une variation d'expérience auditive pendant le développement altère-t-elle le volume et/ou la morphologie du cortex primaire ou associatif auditifs ?

Les études chez l'animal ont montré que la surdité congénitale produisait des modifications dégénératives dans les voies auditives centrales, également rapportées chez l'homme, comme une réduction de la taille cellulaire dans le noyau cochléaire¹⁰⁰.

Cependant, les projections sous corticales dans le cortex auditif primaire chez les chats présentant une surdité congénitale ont un schéma similaire à celui des chats normaux, suggérant que les régions corticales continuent à recevoir les signaux des régions sous-corticales et ne montrent aucune dégénérescence. C'est en fait l'organisation au sein du cortex auditif qui est modifiée, laissant penser que la surdité atteint la structure corticale auditive ; les déficits se situent également sur le plan fonctionnel, en particulier dans l'activité synaptique¹⁰⁰.

Les auteurs ont donc mesuré les volumes de substance blanche et substance grise dans différentes aires corticales, ainsi que le rapport de ces deux données (ratio substance grise/substance blanche, G/B).

Les résultats montrent que, chez l'homme, la privation auditive depuis la naissance provoque une augmentation bilatérale du rapport G/B dans le cortex auditif primaire, qui s'étend dans le cortex auditif associatif.

Cette augmentation est due à une réduction du volume de la substance blanche, suggérant que la désafférentation auditive est responsable d'une diminution de la myélinisation, et/ou d'une réduction du nombre de fibres qui se projettent sur le cortex auditif ou qui en partent, et/ou d'un élagage axonal plus important.

Il n'y a en revanche pas de différence de volume de la substance grise chez les sujets privés ou normaux, ce qui indique que la désafférentation ne provoque pas de perte cellulaire corticale¹⁰⁰.

Ces données suggèrent donc que le degré de myélinisation, ou de croissance axonale, dans les cortex auditifs, dépend des signaux reçus au cours du développement.

De plus, le manque d'expérience depuis la naissance n'altère pas le volume total de substance grise dans le cortex auditif primaire : bien que la surdité congénitale provoque une dégénérescence neuronale dans les structures auditives sous-corticales, il ne semble donc pas y avoir de perte cellulaire au sein des structures corticales. Les neurones corticaux ne subiraient pas d'atrophie car, en l'absence de stimuli auditifs, ils répondraient aux signaux non auditifs ; une réponse aux stimuli tactiles et visuels a par exemple été rapportée dans le cortex auditif d'individus présentant une surdité congénitale (Rauschecker, 1995)²³⁸.

2. Interaction entre la génétique et les mécanismes dépendants de l'expérience

Malgré leur complexité, les circuits neuronaux du tronc cérébral auditif des vertébrés sont extrêmement ordonnés; comment cet ordre est-il établi, d'une manière si précise, au cours de l'ontogénie?

Friauf et Lohmann (1999) ¹⁰¹ démontrent, à la base de ces réseaux auditifs des Mammifères et des Oiseaux, la coexistence d'un processus indépendant de l'activité et d'un processus dépendant de l'activité, comme pour les autres voies sensorielles.

Le processus indépendant de l'activité est illustré par l'émergence d'une topographie grossière, déterminée par des marqueurs moléculaires dont l'expression est contrôlée génétiquement.

D'un autre côté, l'activité neuronale permet la survie cellulaire, affecte la croissance dendritique et axonale, et influence le réglage fin des cartes corticales ¹⁰¹.

Il existe en fait plusieurs types d'activité neuronale: spontanée versus induite par l'expérience, bilatérale versus unilatérale, incoordonnée versus organisée, qui jouent un rôle pendant les différents aspects du développement et coopèrent avec les processus déterminés génétiquement, indépendants de l'activité, pour assurer la formation appropriée des circuits neuronaux des voies auditives ¹⁰¹.

On retrouve donc la coexistence de la génétique et de l'environnement, de l'activité spontanée et induite par l'expérience, dans l'établissement des circuits auditifs, de façon similaire aux voies sensorielles précédentes.

3. Plasticité adaptative anatomique et fonctionnelle

Dans le système auditif, comme dans les autres systèmes sensoriels, l'altération des patrons de signaux sensoriels au cours du développement post natal peut avoir des effets importants sur les propriétés de réponse des neurones.

Il semble que ce soit la structure des stimuli auditifs, et non pas simplement leur fréquence, qui détermine la maturation complète de la sélectivité de fréquence corticale (De Bello et al., 2001) ¹⁰².

On peut citer, chez les Rongeurs, un exemple de Caston (1993) ¹⁸⁵, qui souligne que l'occlusion temporaire postnatale des oreilles cause des difficultés à localiser les sons dans l'espace et une réduction de la discrimination des patrons auditifs.

Le troisième exemple se rapporte au hibou, par l'étude de la carte auditive dans le noyau externe du collicule inférieur (ICX), hautement plastique dans les premiers stades de vie.

Lorsque de jeunes hiboux sont entourés de prismes, qui déplacent le champs visuels latéralement, le réglage spatial des neurones auditifs de l'ICX s'ajuste pour suivre le déplacement visuel. De Bello et al. (2001) ¹⁰² se sont penchés sur le remodelage axonal adaptatif de la carte corticale auditive pour identifier si cette plasticité fonctionnelle est accompagnée d'un réarrangement axonal.

Les résultats montrent que la plasticité dépendante de l'expérience de la carte auditive du hibou implique une élaboration axonale adaptée, associée à une forte synaptogénèse, responsables de la formation d'un circuit neuronal adaptatif¹⁰².

Il faut noter que cette plasticité corticale chez le Hibou exposé à des prismes diffère de celle qui caractérise les systèmes des Mammifères dans le cas de n'importe quelle privation.

Il semble en effet y avoir une compétition, au niveau anatomique, entre les champs de projections normales et adaptatives, et les ensembles d'axones et de synapses qui véhiculent l'activité démontrent que les deux types de réponses, normale et adaptée, coexistent. En effet, les axones normaux persistent malgré une période prolongée pendant laquelle leur activité ne génère pas de potentiel d'action post synaptique, indiquant que les réponses sous forme d'événements post synaptiques synchronisés ne sont pas nécessaires au maintien des signaux normaux. La persistance des projections anatomiques normales non fonctionnelles requiert un mécanisme qui prévienne toute réponse post synaptique aux signaux normaux, et des études précédentes ont montré que l'inhibition GABA jouait un rôle majeur dans la suppression de ces réponses¹⁰².

C'est donc un modèle très différent des Mammifères puisque chez les Chats, par exemple, une privation visuelle unilatérale même très brève déclenche un rétrécissement des afférences géniculocorticales relatives à l'œil privé.

De plus, le remodelage axonal qui intervient dans la carte auditive est distinct de celui que l'on peut retrouver dans le système visuel suite à une privation unilatérale ou dans le système somesthésique suite à une désafférentation de la jambe. En effet, cette expérience au contact de prismes ne génère pas de privation ou de dénervation ; alors que les expériences sur les autres systèmes causent un déséquilibre de l'activité entre les afférences compétitives, le prisme n'altère ni la quantité ni le patron d'activité dirigée par l'expérience auditive.

De plus, la plasticité auditive présente chez le Hibou n'est pas le résultat d'une réorganisation par le cortex lui-même, comme pour les autres systèmes, mais plutôt le résultat d'un apprentissage dirigé par des signaux instructifs visuels. En fait, la plasticité induite par les prismes est adaptative sur le plan comportemental, une caractéristique difficile à établir dans les autres systèmes¹⁰².

Dans tous les cas, l'idée majeure demeure que l'expérience façonne le cerveau pour le rendre apte à répondre aux besoins et à l'environnement de l'individu.

Dans la plupart des systèmes, les changements anatomiques sont le résultat d'une privation sensorielle, c'est-à-dire d'un déséquilibre dans l'activité des voies afférentes en compétition.

Dans cette étude, on démontre que les changements anatomiques interviennent également lors de manipulations plus subtiles de l'expérience et de l'environnement, en soulignant le remodelage axonal à la base de la plasticité adaptative.

De plus, Miller et Knudsen (2003)¹⁰³ ont démontré que les structures sous corticales pouvaient également être altérées par une expérience auditive anormale.

Ces auteurs rapportent qu'une expérience anormale, provoquée par un filtre acoustique ajusté dans une oreille de jeunes hiboux qui altère le timing et le niveau des sons, génère un réglage anormal des neurones thalamiques. Le thalamus est donc le premier niveau des voies auditives auquel la plasticité est exprimée.

Ces résultats démontrent qu'au cours de la période juvénile, l'expérience auditive façonne les propriétés de réponse neuronale du thalamus de façon spécifique de la fréquence.

Les changements plastiques des structures sous corticales sont également impliqués dans le développement dépendant de l'expérience des cartes auditives¹⁰³.

Ces études illustrent que même si les modalités diffèrent pour les privations des différents systèmes sensoriels, les mécanismes fondamentaux de la plasticité dépendante de l'expérience sont conservés, avec une plasticité fonctionnelle adaptative, associée à une plasticité anatomique passant par une réorganisation neuronale, suite à une expérience anormale.

Les données comportementales sur la privation auditive sont moins nombreuses ; on peut citer Wolf (1943)¹⁰⁴, qui a étudié le rôle de l'expérience précoce sur des rats placés dans des conditions de privation auditive. Les oreilles sont en effet obturées avec de la paraffine de P10 jusqu'au sevrage, et le comportement des jeunes rats est évalué à l'arrêt de la privation.

Les auteurs les soumettent à un apprentissage de type conditionnement opérant, c'est-à-dire que lors de l'émission d'un stimulus auditif, l'animal doit courir pour recevoir une récompense alimentaire. Ils ont alors constaté que ces animaux privés précocement étaient incapables d'apprendre une réponse correcte.

On peut conclure de cette première partie que la représentation des stimuli sensoriels dans le néocortex est arrangée en cartes topographiques, somesthésique, visuelle ou auditive.

Ces cartes corticales ne sont pas figées, et sont le siège d'une importante plasticité dépendante de l'expérience. Ainsi, la privation sensorielle entraîne une restriction de l'aire corticale représentant les signaux affaiblis en provenance des récepteurs périphériques privés, et une extension de la représentation spatiale des signaux intacts.

Les mécanismes cellulaires communs aux 3 sens permettent la réorganisation corticale fonctionnelle et anatomique et sont la base de la sélection des circuits neuronaux parmi les milliers de neurones en différenciation et possibilités synaptiques.

De plus, ces remaniements neuronaux se manifestent au niveau comportemental par des modifications des comportements sensoriel et moteur associés à la privation, par exemple l'acuité visuelle, le comportement visuo-moteur, ou la discrimination tactile. La privation auditive nous démontre de plus un effet sur l'apprentissage de type conditionnement opérant.

On peut donc, à partir de toutes ces expériences menées à plusieurs niveaux, déduire un schéma de base des effets d'une privation sensorielle.

Toute privation, uni ou bilatérale, se répercute sur les connexions neuronales et module la sélection synaptique en fonction de l'activité électrique générée par les signaux reçus de l'environnement ; ce remaniement anatomique s'exprime par des changements de morphologie cérébrale (taille, poids, épaisseur) et neuronale (épines dendritiques, points de branchement synaptique), mais également sur le plan fonctionnel, avec l'altération de l'organisation physiologique des voies sensorielles (réponse cellulaire, propriétés de sélectivité neuronale, distribution de dominance oculaire, mono/binocularité, prolifération et différenciation cellulaire).

Ces diverses manifestations de la plasticité synaptique, concept essentiel de ces études, sont basées sur des mécanismes cellulaires (LTP/LTD, compétition neuronale) et moléculaires (neurotrophines, divers neurotransmetteurs, NMDAr, gènes précoces, cascade intracellulaire)

communs à toutes les privations, et se retrouvent à plusieurs niveaux des voies sensorielles (relais ganglionnaires, thalamus, cortex).

Enfin, ces adaptations anatomiques et physiologiques se manifestent par une perte de fonction sensorielle (perte de la réponse à l'œil ou la moustache privé, baisse d'acuité visuelle, absence de stabilisation du regard...), mais aussi par une altération de la maturation du système nerveux central avec atteinte des capacités cognitives (atteinte de l'efficacité de l'apprentissage), émotionnelles et adaptatives. Ces altérations des fonctions cérébrales essentielles sont responsables, au final, des modifications comportementales qui traduisent un manque d'adaptation à l'environnement.

II) Concept de période sensible

On a déjà évoqué le concept de « période critique » ou sensible dans les paragraphes précédents, en démontrant qu'une privation sensorielle (visuelle, somesthésique ou auditive) n'est efficace que pendant un certain laps de temps au cours du développement.

Ces périodes critiques ont été reconnues par les biologistes depuis près d'un siècle. Les premières observations remontent à 1921 sur les embryons, et ont démontré que l'administration d'une substance chimique à une certaine période du développement embryonnaire entraîne des malformations spécifiques ; cette période correspond en effet à une vitesse de croissance tissulaire maximale, responsable d'une sensibilité tissulaire maximale aux changements de conditions environnementales.

Il existe donc une fenêtre de temps pendant laquelle les circuits neuronaux qui remplissent une fonction précise sont particulièrement réceptifs pour l'acquisition d'un certain type d'informations ou pour le prolongement du développement normal. L'application comportementale a été démontrée par Lorenz (1958)¹⁰⁵, et ce concept désormais multidisciplinaire a profondément influencé les biologistes, mais aussi les psychologues tels que Freud, les philosophes, les physiciens, et les éducateurs. Les mécanismes et le pouvoir conféré à ces stades spécifiques du développement cérébral véhiculent un impact social qui s'étend bien au-delà de la neuroscience basique.

Le premier modèle physiologique détaillé de période critique repose sur les études de privation visuelle unilatérale de Hubel et Wiesel, qui ont noté une perte de réponse corticale à l'œil privé chez le Chat, ainsi qu'un remaniement anatomique des connexions horizontales et des afférences thalamiques lors de leur projection sur le cortex visuel ; ces effets à la fois morphologiques et fonctionnels sont dus à une compétition des signaux en provenance des deux yeux pour le territoire cortical. Ainsi se profile déjà, à partir de ces expériences essentielles, la multiplicité des niveaux auxquels une période sensible peut être définie.

De plus, il faut noter l'existence de plusieurs périodes sensibles, différentes selon le niveau considéré (moléculaire, synaptique, comportemental...), selon le système atteint (voies sensorielles, motrices, langage...), selon le type de privation, selon l'espèce, selon la sensibilité individuelle... On parlera donc plus facilement de « périodes sensibles ».

1) Démonstration : existence d'une période de sensibilité extrême

1. Preuves comportementales

Le pionnier du concept semble être Konrad Lorenz, avec son étude sur les Oiseaux, qui souligne une sensibilité extrême débutant dès les premiers jours après l'éclosion ¹⁰⁵. L'autre extrême du règne animal, l'Homme, semble également affecté dans ses capacités linguistiques, puisque le langage peut être atteint par une lésion de l'hémisphère dominant pendant l'enfance, mais semble résistant à toute lésion après l'âge de 8-10 ans (Hensch, 2004) ³³.

Dès 1950, Scott et Marston ¹⁰⁶ se lancent dans l'étude de l'interaction entre l'environnement et la génétique sur les comportements anormaux chez le chien.

Ils sont parmi les premiers à décrire quatre étapes lors du développement comportemental normal et mettent en évidence le fait que certaines périodes sont plus fragiles et sensibles vis-à-vis des facteurs environnementaux.

Ils concluent que les faits traumatisants doivent avoir plus d'impact au-delà de la troisième semaine, et que les expériences vécues par le chiot à partir de ce moment là ont une importance considérable : on parle donc de « période sensible ». Le début de cette période sensible (période de socialisation) coïncide avec un certain niveau de maturation des organes sensoriels et moteurs, ainsi qu'une capacité satisfaisante de mémorisation.

En 1957, Melzack et Scott ¹⁰⁷ étudient la période de 4 semaines au 8^{ième} mois, en plaçant des chiots en isolement dans des cages de taille réduite. Au 9^{ième} mois, les chiots doivent réaliser un certain nombre d'épreuves d'évitement, et les auteurs constatent qu'il faut beaucoup plus d'essais pour réaliser ces deux apprentissages chez le chiot isolé, par rapport au chiot normal.

Ils concluent alors que l'expérience sensorielle précoce détermine au moins en partie l'apparition de réponses normales face à des stimuli douloureux, et ce pendant une période particulière se situant lors des premières semaines de vie.

Scott et Fuller, enfin, ont beaucoup participé à l'émergence du concept de période critique avec leurs travaux sur les différentes races de chiens (1965) ¹⁰⁸, qui ont démontré l'importance de la période de socialisation dans le développement comportemental.

Ils montrent que le chien rentre facilement en contact avec des êtres inconnus entre 3 et 5 semaines. Au-delà de 5 semaines, le contact devient moins facile car le chiot est moins vite attiré et manifeste plus rapidement de la peur : c'est le processus d'attraction-aversion. Par exemple, si un chien est élevé sans contact avec l'extérieur, dans un chenil, jusqu'à l'âge de 14 semaines, il restera peu sociable et difficile à approcher ¹⁰⁸.

Toutes ces expériences soulignent l'existence d'une période de grande sensibilité à l'environnement, débutant chez le chien vers 3 semaines et terminant vers 4 mois, durant laquelle les stimuli sensoriels influencent considérablement le comportement et l'équilibre du chien à l'âge adulte.

2. Preuves physiologiques

A/ Dans le système visuel

Les études précédentes ont montré que les effets d'une privation visuelle (suture des paupières unilatérale) et ceux d'une altération de signal visuel (strabisme) ne sont visibles que lorsque la manipulation des signaux sensoriels intervient pendant une certaine période ; des privations et altérations similaires n'ont aucun effet chez des animaux adultes.

La période critique la plus étudiée pour ce système concerne les effets de la privation unilatérale sur la distribution de dominance oculaire des neurones corticaux, qui a été caractérisée chez le Singe, le Chat, le Rat, la Souris, le Furet et l'Homme.

L'expérience de Hubel et Wiesel (1970)¹ que nous avons déjà vue dans le chapitre traitant de la privation visuelle décrit l'évolution de la sensibilité corticale aux effets d'une privation unilatérale par suture des paupières chez le chaton.

Leurs résultats soulignent un changement de dominance oculaire de plus en plus marqué avec la durée de la fermeture oculaire, selon que la privation dure de P10 à P37, de P10 à P41 ou de P10 à P75 (Cf. Fig. 32A). Les anomalies de réponse les plus précoces se retrouvent pour une privation durant de P10 à P37 ; les changements commencent donc vers la cinquième semaine de vie, et s'accroissent de manière très forte en seulement quelques jours¹.

Ils ont ensuite imposé des privations très brèves (3-4 jours) durant la quatrième semaine de vie, et ont constaté que même pour cette durée très courte (P23 à P26), les réponses sont anormales, comparables à celles d'un animal privé de P0 à P37 (Cf. Fig. 32B).

De plus, le changement de dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert devient de plus en plus marqué lorsque l'animal est privé de P23 à P29, puis de P30 à P39.

Ces derniers résultats démontrent que la période critique s'étend sur plusieurs semaines, durant lesquelles une privation même très courte cause des changements corticaux sévères¹.

Reste à identifier la fin de cette sensibilité extrême ; des études précédentes ont en effet déjà démontré que les chats adultes ne montrent aucune anomalie physiologique ou anatomique, même après une privation de 3 mois.

A deux mois d'âge, une suture de un mois cause une distribution oculaire anormale, mais les changements sont beaucoup plus légers que pour les animaux privés durant leur second mois de vie (Cf. Fig. 32C).

De plus, une privation pendant quatre mois débutant au second mois de vie produit de faibles dommages, suggérant ainsi que la sensibilité corticale décline à environ trois mois d'âge (Cf. Fig. 32D)¹.

On peut donc conclure que la sensibilité à la privation unilatérale chez le Chat apparaît soudainement au début de la quatrième semaine, âge auquel le chaton commence à utiliser ses yeux, semble maximale pendant cette semaine, commence à diminuer entre la sixième et la huitième semaine, continue son déclin pendant le troisième mois, puis disparaît finalement à la fin de ce troisième mois¹.

Cette sensibilité s'exprime donc à un très haut degré durant une période de vie très restreinte, même pour une privation de seulement quelques jours. Après quatre mois et à l'âge adulte, le chat semble complètement résistant à la privation visuelle, selon des critères anatomiques, physiologiques et comportementaux¹.

De plus, les effets de cette privation imposée pendant les trois premiers mois de vie semblent permanents et irréversibles, avec une récupération morphologique, physiologique et comportementale très limitée¹.

Leurs conclusions démontrent l'existence chez le chat d'une période sensible bien délimitée et relativement restreinte, au cours de laquelle une expérience visuelle anormale provoque des altérations de la réponse corticale.

Les auteurs suggèrent, en conséquence, que la manipulation des chatons par l'homme durant cette période rend ces animaux beaucoup plus sociables que ceux qui n'ont aucun contact avec d'autres espèces, comme on le reverra plus tard.

B/ Dans le système somesthésique

Comme pour le cortex visuel, des évidences expérimentales démontrent le rôle d'une privation par altération ou section des vibrisses sur la représentation corticale, et ce uniquement pendant une période définie (Maravall et al., 2004)⁸⁶.

Cette période critique correspond à la plasticité corticale en réponse à une manipulation sensorielle, et doit être distinguée de la période critique relative à la formation initiale du barrel cortex. Un dommage direct sur le follicule pileux est nécessaire pour altérer les colonnes corticales en formation¹⁰⁹.

En revanche, la réduction anatomique des aires corticales relatives à une moustache coupée est limitée à une altération intervenant avant la fin de la première semaine post natale. En corollaire, la plasticité fonctionnelle diminue rapidement dans la couche IV entre P0 et P4, parallèlement à une diminution de la capacité à induire des formes de LTP/LTD pour les signaux thalamo corticaux¹⁰⁹.

Une privation tactile totale lors de la seconde semaine post natale (P12-P14) produit de profondes anomalies dans les champs des couches II/III, correspondant à un pic de motilité dépendante de l'expérience des épines dendritiques sur les cellules pyramidales.

Contrairement au cortex visuel, cependant, la modulation des réponses corticales aux moustaches intactes persiste toute la vie dans les couches corticales superficielles¹⁰⁹.

Fox (1992)¹⁰⁹ a donc mis en évidence que des modulations de l'expérience acquise à travers les vibrisses peuvent affecter le développement de la connectique du barrel cortex, en montrant une réorganisation des domaines corticaux relatifs à différentes vibrisses selon leur degré de privation, et ce pendant une période particulière de sensibilité extrême : la plasticité se répercute sur le cortex lorsque la privation débute autour de P4.

C/ Dans le système auditif

Comme pour le cortex visuel, à nouveau, il a été montré qu'une privation auditive (occlusion des oreilles par de la paraffine) ou qu'une altération de l'expérience auditive (élevage dans un environnement auditif restreint) ne provoquent d'effet que lors de la période sensible. La période critique la plus étudiée, dans ce système, concerne la période de calibration de l'espace visuel par les signaux visuels (Hensch, 2004)³³.

Une preuve amusante et peu rébarbative de l'existence d'une période de haute sensibilité dans le système auditif réside dans l'étude cérébrale des musiciens exposés à la musique avant l'âge de 7 ans. On trouve chez eux une asymétrie des hémisphères et une représentation corticale de certains sons augmentée ; mais ces changements corticaux ne se

mettent en place que chez les personnes dont l'expérience de la musique a commencé avant 7 ans, indiquant ainsi une limite temporelle à cette grande sensibilité³³.

D/ Dans le système gustatif/olfactif

Il n'existe pas, dans ces systèmes, de période critique clairement identifiée. La fermeture unilatérale d'une narine chez un Rongeur de 1 mois à 6 mois entraîne une atrophie du bulbe olfactif privé, mais cette anomalie se retrouve aussi bien chez les jeunes que chez les adultes. De plus, la privation gustative ou l'exposition à un goût sélectif au cours de la période d'allaitement ne produit aucune différence sur les préférences gustatives des adultes³³. On trouve en effet un potentiel de plasticité olfactive qui perdure tout au long de la vie, probablement dû à une neurogénèse constante³³.

L'existence de périodes sensibles pour la plasticité dépendante de l'expérience, précocement dans le développement, a clairement été démontrée pour les systèmes visuel, auditif et somesthésique.

Il en existe également pour plusieurs autres fonctions, comme le chant chez les Oiseaux, ou le langage chez l'Homme.

Ces périodes critiques semblent exister chez toutes les espèces, de la Drosophile à l'Homme.

On ne peut donc identifier les effets d'une privation sensorielle ou d'une altération de l'expérience sensorielle que lors d'une période de haute sensibilité, et des manipulations similaires chez les individus matures n'ont aucun effet.

La durée de ces périodes critiques dépend de la fonction testée et de la façon dont la plasticité est évaluée (mesurée en termes de récupération post privation ou mesurée en termes d'induction des effets de la privation sensorielle).

Mais quelles sont donc les définitions de ces périodes sensibles?

2) Définitions

La définition de la période sensible est fonction du niveau étudié.

1. Définition cognitive

Il s'agit d'un laps de temps particulier et bien défini du développement, correspondant à un moment particulier du développement du système nerveux, durant lequel les capacités d'apprentissage et de mémorisation atteignent leur maximum, c'est-à-dire que l'apprentissage est facilité et la mémorisation se réalise à long terme ; les événements vécus au cours de cette période causent des effets persistants à long terme. Pendant cette tranche d'âge, une petite quantité d'expériences va produire des effets ou des dommages majeurs sur le comportement et les capacités cognitives ultérieures (Dehasse, 1994)¹⁹⁴.

Au cours de la période sensible, en effet, le chien assimile différents stimuli proches comme étant semblables, ce qui lui permet de réagir de la même façon à des stimuli voisins : c'est le processus de généralisation, favorisé lors de la découverte du monde au cours de la période sensible, et base de nombreux apprentissages. Ainsi, tout stimulus rencontré au-delà de 12 semaines, fin de la période sensible, est considéré comme a priori dangereux : le chien doit le

découvrir et s'y habituer pour pouvoir le supporter et l'intégrer ; de plus, il lui est plus difficile de passer de ces expériences isolées à une généralisation, donc l'apprentissage des différents stimuli présents dans son environnement est beaucoup moins facile ¹⁹⁴.

Par exemple, des chiens élevés sans aucun contact avec le monde extérieur pendant les 10 premiers mois de leur vie, c'est-à-dire en situation de restriction sensorielle pendant leur période sensible, apprennent plus lentement et oublient plus vite. La privation vécue précocement au cours de la période sensible influence donc les possibilités d'apprentissage et de mémorisation ¹⁹⁴.

Le début de cette période sensible correspond à l'attraction du chiot pour l'inconnu, maximale de la 3^{ième} à la 5^{ième} semaine, puis en déclin de la 5^{ième} à la 9^{ième} semaine ; cette attraction diminue sous l'influence d'un comportement d'aversion ou de répulsion de l'inconnu, qui augmente après la 5^{ième} semaine. A la 10^{ième} semaine, l'attraction pour l'inconnu a complètement disparu, et l'aversion atteint son maximum (Cf. Fig.33) ¹⁰⁸.

Des chiots élevés sans contact avec l'homme réagissent différemment à la présence d'un observateur passif 10 minutes par jour, en fonction de leur âge : entre 3 et 5 semaines, le chiot est attiré et explore l'observateur ; à 7 semaines, il s'écoule 2 jours (c'est-à-dire deux sessions de 10 minutes) avant que le chien ne s'approche ; à 9 semaines, il s'écoule 3 jours, et à 14 semaines, il n'y a aucune tentative d'exploration (Scott et Fuller, 1965) ¹⁰⁸.

La période sensible correspond à la mise en place des possibilités adaptatives de l'animal, par la mémorisation et l'apprentissage des données sensorielles fournies au cours de la phase d'attraction, et détermine les réactions (peur, adaptation) de l'animal aux nouvelles situations. Le moment auquel la peur de ce qui n'a pas été expérimenté auparavant atteint son paroxysme correspond à la fin de la période sensible. A partir de ce moment là, les données sensorielles et sociales fournies au chiot ne sont plus mémorisées, et l'animal n'enregistre donc plus ces stimuli dans sa base de données.

2. Définition comportementale

Il s'agit ici des périodes durant lesquelles les étapes du développement se mettent en place ; il s'agit en particulier des quatre étapes décrites chez le chien par Scott et Fuller ¹⁰⁸, avec l'importance de la période de socialisation située entre 3 semaines et 3 mois.

C'est au cours de ces périodes sensibles que le chiot va acquérir ses comportements de base, et à chaque période correspond la mise en place de comportements spécifiques.

Chez le chien se succèdent ou se superposent plusieurs stades du développement ^{108,194}.

La période néonatale, de la naissance à l'ouverture des yeux vers 2 semaines, correspond à une phase durant laquelle le chiot communique relativement peu avec son environnement du fait du développement très limité des ses capacités sensorielles et motrices.

La période d'identification débute à la 3^{ième} semaine, s'achève entre la 11^{ième} et la 17^{ième} semaine, et correspond à l'identification de l'espèce pour le chiot ; une mauvaise empreinte de l'espèce génère une incapacité du chiot à communiquer avec ses pairs. Scott et Fuller donnent l'exemple de chiots placés en isolement et mis au contact d'autres chiots à l'âge de 16 semaines ; ils présentent une posture d'inhibition, n'ont quasiment aucune interaction avec leurs pairs et subissent les attaques des autres chiots normalement socialisés.

La période de socialisation/domestication débute également à la 3^{ème} semaine, et s'achève vers le 3^{ème} mois. Durant cette période, le chiot apprend la socialisation à d'autres espèces, c'est-à-dire qu'il apprend à développer ses relations sociales et à vivre en société. Cet apprentissage des autres espèces se réalise par le phénomène d'attraction/aversion que l'on a déjà vu dans le paragraphe précédent.

Enfin, la période d'auto régulation émotionnelle, ou homéostasie sensorielle, débute elle aussi à la 3^{ème} semaine pour s'achever vers le 3^{ème} mois, et correspond à la mise en place de trames de référence sensorielle (niveaux tolérables de bruit, d'agitation visuelle, de stimulation olfactive, de nombre de vibrations, de stimulation tactile...). Durant cette période se définit le niveau de stimulation sensorielle acceptable par l'animal pour conserver son équilibre comportemental. Ce seuil est fonction de la quantité et de la qualité des expériences précoces.

On voit donc, par l'énumération de ces phases de développement comportemental, l'existence de périodes sensibles pour chaque trait comportemental ; la majorité des caractéristiques, à savoir la socialisation intra et interspécifique ainsi que l'établissement de l'équilibre sensoriel et émotionnel, se réalisent cependant durant une même période critique qui s'étend de la 3^{ème} semaine au 3^{ème} mois. Ces périodes de changement comportemental sont à relier au développement neuronal et à l'amélioration des capacités physiques et sensorielles.

3. Définition « sensorielle »

Il s'agit de la période correspondant à la maturation des organes sensoriels.

On a vu les étapes du développement du chien dans le paragraphe précédent: réexaminons les d'un point de vue sensoriel.

La période néonatale, de la naissance à 2 semaines, se caractérise par une sensibilité cutanée et gustative prédominante, car ce sont les sens les plus matures ; la période de transition, de 2 semaines à 3 semaines, débute à l'ouverture des paupières, s'achève au début de la perception auditive, et se caractérise par la mise en place des sens à distance (vision, odorat, début d'audition) et le développement de la motricité ; enfin, la période de socialisation, de 3 semaines à 3 mois, correspond à des organes sensoriels fonctionnels et une maturation corticale permettant les processus de mémoire, d'apprentissage, l'adaptation des réponses à l'environnement, l'intégration du comportement adapté¹⁹⁴.

On voit ici le parallèle entre l'ouverture des paupières et la sensibilité corticale aux effets d'une privation unilatérale qui se réalise autour de la seconde semaine de vie.

Ainsi, la période critique étudiée sur le plan fonctionnel coïncide avec le moment où le système sensoriel atteint son développement optimal et son organisation de base, et l'utilisation de ce système sensoriel au cours de cette période de haute sensibilité est essentiel à sa maturation complète¹⁹⁴.

La période critique débute donc à l'ouverture des organes sensoriels et suit la maturation des différentes voies sensorielles.

Par exemple, chez plusieurs espèces, la fin de la période critique pour la sensibilité à la MD coïncide avec la fin du développement de l'acuité visuelle, indiquant que la maturation des fonctions sensorielles et le déclin de la plasticité dépendante de l'expérience sont deux processus interconnectés. En effet, c'est au cours de la période critique que les fonctions sensorielles atteignent leur maturité.

La meilleure preuve de ce lien entre cette période de plasticité et l'évolution des systèmes sensoriels réside dans les effets d'une privation visuelle totale par élevage à l'obscurité. Comme on l'a déjà vu dans le paragraphe relatif à ce type de privation, l'obscurité cause un délai dans la maturation des fonctions sensorielles et prolonge la période critique, soulignant ainsi l'interaction entre ces deux facteurs (Mower, 1991) ⁶³.

4. Définition neuronale

Il s'agit de la période correspondant à des niveaux maximums de plasticité neuronale et synaptique, aboutissant ainsi à la mise en place des circuits neuronaux préservés tout au long de la vie.

Le système nerveux se développe en trois phases (Changeux, 1983) ¹⁹⁵.

La première phase correspond à une très forte croissance neuronale programmée génétiquement, avec une forte multiplication des cellules nerveuses et l'établissement des axones entre ces différentes cellules ; le nombre de contacts synaptiques s'élève à plus de 10000 vers l'âge de 35 jours, d'où l'émergence de réseaux neuronaux très complexes et un peu chaotiques qui nécessitent une organisation ultérieure ¹⁹⁴.

La seconde phase est une phase de maturation des synapses en fonction de stimuli sensoriels provenant de l'environnement, c'est-à-dire que la maturation synaptique n'a lieu que si un stimulus extérieur provoque l'activation d'un récepteur sensoriel (vue, audition, toucher, odorat) ; suite à l'activation de ces récepteurs se met en place une réaction en chaîne vers le cerveau, passant de cellule en cellule, et provoquant, à chaque point de contact, la maturation d'une synapse. Les synapses qui ne sont pas activées restent immatures ¹⁹⁴.

Enfin, la dernière phase est un programme génétique d'autodestruction, causant la destruction des synapses immatures car non utilisées et la régression des axones et des dendrites, qui commence dès l'âge de 7 semaines et dure plusieurs semaines, aboutissant à la sélection synaptique qui permet la mise en place des réseaux fonctionnels ¹⁹⁴.

La période sensible correspond à cette maturation et sélection synaptique sous l'effet des stimulations sensorielles, aboutissant à l'adaptation des réseaux neuronaux à la diversité de l'environnement.

Elle peut aussi être définie d'un point de vue pathologique : une altération du patron d'activité normale durant cette période sensible entraîne une altération des signaux, des réseaux neuronaux et des réponses corticales, alors qu'une altération similaire plus tardive n'a pas d'effet détectable. Ainsi, une altération du développement neuronal par une expérience anormale au cours d'une période bien définie souligne l'existence de cette période critique durant laquelle le fonctionnement anormal d'un système cause des lésions irréversibles.

De plus, cette période critique correspondant à la plasticité synaptique et neuronale est parallèle à la genèse comportementale et aux périodes critiques de mise en place des traits comportementaux ¹⁹⁴.

On peut illustrer cette facette neuronale de la période sensible par l'étude de la période critique pour la plasticité de dominance oculaire chez le Furet ou chez le Chat, définie comme la période de sensibilité aux effets d'une fermeture unilatérale oculaire (Issa et al., 1999) ⁴. Cette période, chez plusieurs espèces, coïncide avec le moment du développement auquel les connexions géniculo corticales qui se projettent sur le cortex visuel primaire sont affinées.

Le pic de la période critique correspond au moment dans le développement normal où les axones thalamo corticaux atteignent leur organisation mature sous la forme des colonnes de dominance oculaire⁴.

De plus, les événements intervenant pendant cette période critique sont essentiels à la maturation normale des propriétés de réponse neuronale.

Les études de marquage transneuronal amènent des précisions sur cette période sensible particulière : le début de cette période critique correspond en effet à l'âge auquel les colonnes de dominance oculaire peuvent être détectées par des techniques de marquage transneuronal, et la fin du pic de la période sensible correspond à l'âge auquel ce marquage révèle les colonnes de dominance oculaire sous leur apparence mature⁴.

Les données transneuronales nous permettent donc de mettre en parallèle la période critique identifiée physiologiquement et le développement des colonnes de dominance oculaire.

Ainsi, ces différentes définitions de la période sensible semblent souligner le parallèle entre la genèse des traits comportementaux, la maturation des organes sensoriels, la haute plasticité neuronale et synaptique, la mise en place des propriétés des réponse neuronale et l'organisation corticale ; c'est donc à tous les niveaux que se manifeste cette période de grande sensibilité à l'environnement extérieur, permettant la formation comportementale, physiologique, sensorielle et neuronale d'un individu en fonction des contraintes de son milieu.

5. Définition moléculaire

La période critique, définie jusque là par des faits concrets sur un plan cognitif, comportemental, sensoriel et neuronal peut également se déterminer par des facteurs moléculaires.

De nombreux auteurs mettent en effet en évidence que le déclenchement ou l'arrêt de cette période critique dépend de molécules particulières, telles que les récepteurs NMDA, la neurotrophine BDNF ou l'inhibition GABA.

En effet, en ce qui concerne le rôle des NMDAr, Erisir et Harris (2003)¹¹⁰ ont démontré que ces récepteurs déterminaient le timing de la période sensible.

Ils sont partis du constat selon lequel la fonction de ces récepteurs permettait le maintien de la plasticité, puisque le blocage des NMDAr interrompt les effets de la privation monoculaire (Bear et al., 1990)¹¹¹.

Ils ont alors voulu savoir dans quelle mesure, et comment, les NMDAr intervenaient dans le contrôle temporel de la plasticité cérébrale, c'est-à-dire dans les limites de la période sensible. Pour cela, ils ont étudié l'évolution de la composition en différentes sous unités (NR2A et NR2B) des NMDAr.

Nous reverrons les détails de cette expérience un peu plus loin.

Ces auteurs arrivent à la conclusion que la perte de NMDAr contenant les NR2B, au niveau de sites synaptique spécifiques, est directement responsable de la diminution progressive de la plasticité.

En effet, la perte de NR2B à la fin de la période critique provoque la perte de fonction des NMDAr, qui déclenche la fin de la période sensible.

L'inhibition GABA semble également avoir un rôle fondamental dans le timing de la plasticité.

Fagiolini et Hensch (2000) ⁴² démontrent, on l'a vu, l'existence d'un seuil inhibiteur GABA nécessaire à l'activation de la période critique : ainsi, le potentiel de plasticité est maintenu de façon latente jusqu'à ce qu'un seuil d'inhibition soit atteint.

Iwai et al. (2003) ⁴¹ démontrent, quant à eux, que l'infusion de diazépam déclenche une période critique indépendante de l'expérience visuelle. En effet, les souris déficientes d'une isoforme du GABA ont une machinerie de plasticité qui reste latente jusqu'à ce qu'un seuil approprié de transmission GABAergique soit atteint par administration exogène de diazépam.

Enfin, les neurotrophines sont également impliquées dans la détermination des limites temporelles de la période sensible.

Huang et al. (1999) ¹¹² ont étudié la plasticité du cortex visuel sur des souris transgéniques chez lesquelles l'augmentation post natale de BDNF est accélérée ; chez ces animaux, la maturation de l'innervation GABA et l'inhibition sont accélérées.

De plus, le déclin dépendant de l'âge de la LTP, forme de plasticité synaptique sensible à l'inhibition corticale, intervient plus précocement.

Enfin, ces souris sont le siège d'un développement précoce de l'acuité visuelle, et la fin de la période sensible pour la plasticité de DO intervient plus tôt.

Les auteurs en concluent que BDNF est un promoteur de la maturation de l'inhibition corticale, comme on l'a déjà vu précédemment, et donc un régulateur du timing de la période sensible pour la plasticité corticale.

Les études soulignent donc l'influence de divers mécanismes moléculaires dans le début ou la fin de la période critique, essentiellement pour la plasticité visuelle : le changement de composition en sous unités des récepteurs NMDA entraînant le déclin de la période critique pour la plasticité visuelle (Erisir et Harris, 2003) ¹¹⁰, la balance excitation/inhibition qui permet le déclenchement de la période critique pour la sensibilité à la privation unilatérale (Hensch et al., 1998) ⁴⁰, et la neurotrophine BDNF, promoteur de l'inhibition GABA.

Ces périodes sensibles semblent donc également définies sur le plan moléculaire et mécanistique.

Ces différentes définitions illustrent la pluralité du concept de « période sensible », tout en soulignant l'étroite relation et la grande similitude de timing des différents niveaux de définition de cette fenêtre temporelle. La période essentielle se situe en effet du milieu du premier mois à la fin du troisième mois, que ce soit sur le plan comportemental, cognitif, neuronal ou moléculaire.

Une période sensible est donc une forme extrême d'une sensibilité globale, au moment où les propriétés neuronales sont particulièrement sensibles aux modifications par l'expérience.

3) Dérroulement

Le déroulement des périodes sensibles varie en fonction de plusieurs facteurs. Nous nous contenterons de citer quelques exemples concrets de période sensible pour illustrer les définitions. Dans tous les cas, une période sensible est constituée de trois étapes : le début, le pic de sensibilité et la fin.

Chez le Furet, la période sensible pour la plasticité de dominance oculaire débute à P35 (c'est-à-dire que la suture unilatérale des paupières se répercute sur les réponses corticales à partir de ce moment là), le pic est atteint à P42, se maintient pendant dix jours puis commence un déclin de la sensibilité jusqu'à l'arrêt de la période critique à P70 (Cf. Fig. 4B)⁴.

Chez le Chat, Mower (1991)⁶³ décrit, en développement normal, une sensibilité à la MD très basse à 3 semaines, en augmentation très nette à 6 semaines, et en déclin progressif sur les 10 semaines suivantes.

Il faut aussi souligner que la durée de la privation est un facteur décisif de l'importance des changements corticaux : chez le Furet, sept jours de privation visuelle unilatérale sont nécessaires pour induire un changement complet de dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert⁴.

Chez le Chat, en revanche, une privation brève de deux jours suffit à donner l'avantage en totalité à l'œil ouvert ; le cortex du Furet changerait donc plus lentement en réponse à une MD que celui du Chat.

La différence de vitesse avec laquelle les changements corticaux se produisent au cours de la période sensible est probablement due à une différence de structure corticale : chez le Furet, les cellules corticales sont plus monoculaires au début de la période critique que ne le sont les cellules du cortex primaire du Chat, donc la compétition entre les yeux pourrait procéder de façon plus lente (Issa et al., 1999)⁴.

4) Facteurs de variation

1. Âge

Comme on l'a déjà vu dans les paragraphes précédents, l'évolution de la période critique est avant tout fonction de l'âge, puisqu'elle correspond à un intervalle d'âge bien précis, avec une transition graduelle vers des périodes de moindre sensibilité qui précèdent et suivent cette fenêtre temporelle.

Prenons par exemple la période critique pour la plasticité de dominance oculaire chez le Furet, c'est-à-dire la période de sensibilité corticale aux effets d'une privation unilatérale (MD)(Issa et al., 1999)⁴.

Les effets de cette MD sur la dominance oculaire corticale sont fonction de l'âge.

La figure 4B se penche sur le Shift Index, qui est une mesure du degré des effets de la privation : plus le SI est haut, plus les conséquences de la MD sur la dominance oculaire sont importantes. L'évolution du Shift Index en fonction du temps montre un SI maximal entre P35 et P58, pic de cette période critique.

Le début de la période sensible est défini par l'âge auquel deux jours de privation produisent un SI supérieur à 0,5, et le point auquel le SI tombe en dessous de 0,5 pour sept jours de

privation marque la fin du pic cette période. Ainsi, on identifie le début de la période critique de plasticité de dominance oculaire à P30, le pic entre P53 et P58 et la fin à P70.

On a donc bien une évolution de la sensibilité corticale en fonction de l'âge de l'animal.

Cependant, de nombreux auteurs soulignent le fait que certains aspects de l'organisation corticale sont également modifiables par l'expérience à l'âge adulte, comme c'est le cas pour les cartes corticales somesthésique et auditive.

Rosenzweig et Bennett (1996)¹¹³, posant tout d'abord l'hypothèse que le plasticité se limitait au tout début de vie, ont élevé des rats dans des environnements enrichi ou appauvri de P25 à P105 ; mais ils ont constaté dans des études ultérieures que des effets similaires étaient obtenus chez des rats placés dans des milieux différents à P50, P105 et même P285.

Chez le Chat, également, Cynader et al. (1980)¹¹⁴ apportent une précision sur le timing de la période sensible définie par Mower (1991)⁶³ : ils démontrent que la plasticité corticale aux effets de la MD est beaucoup plus longue que ce que l'on croyait.

Les animaux privés à 4,5 ou 6 mois montrent en effet un changement très net de dominance oculaire en faveur de l'œil non privé, contrairement aux animaux de 8 mois. Il semble donc que la période sensible s'étende jusqu'à 6 à 8 mois¹¹⁴.

Deux conceptions du mécanisme de la période critique semblent donc coexister : la plasticité peut se manifester tout au long de la vie dans le cadre d'un protocole de stimulation approprié, et/ou elle est fermement limitée à la vie post natale précoce par des modifications structurales (Rosenzweig, 2003)¹¹⁵.

Dans un cas, donc, le potentiel de plasticité n'est jamais perdu, mais plutôt modulé par l'équilibre excitation/inhibition qui détermine les différents stades de plasticité des réseaux neuronaux : il s'agit alors d'une stabilisation de la dynamique de ces réseaux⁴².

Dans l'autre cas, une réorganisation anatomique accompagne la plasticité de la période critique ; certains composants de la matrice extra cellulaire inhibent la croissance synaptique, et la dégradation de ces facteurs par des protéases permet une réactivation de la plasticité à l'âge adulte : il s'agit alors d'une consolidation structurale des circuits neuronaux¹¹⁵.

Le meilleur exemple de changements structuraux accompagnant la période critique correspond à l'expansion ou à la restriction des afférences géniculocorticales en provenance des deux yeux lors d'une privation unilatérale ; plus récemment, on a démontré que la motilité des épines dendritiques se stabilise avec la fin de la période critique.

La sensibilité à l'expérience sensorielle pourrait alors disparaître au moment où les substrats neuronaux se consolident en inhibant toute croissance neuronale ultérieure¹¹⁵.

Il faut cependant noter que si le potentiel de plasticité du système nerveux persiste chez les animaux adultes, les effets cérébraux de l'expérience apparaissent plus rapidement chez les jeunes que chez les adultes, et l'amplitude de ces effets est également plus grande en début de vie. De plus, le fait que le cerveau adulte conserve une certaine plasticité dépend de plusieurs facteurs, en particulier le type d'expérience et la région cérébrale¹¹⁵.

Il faut donc considérer la plasticité comme une constante dans la vie d'un animal, même si elle est maximale pendant les premiers mois de vie, au cours de la fameuse période sensible. Le concept à la base de ces périodes sensibles reste donc celui de plasticité, c'est-à-dire la modification anatomique, physiologique et moléculaire des connexions nerveuses au niveau synaptique, neuronal et cérébral sous l'influence des contraintes internes (génétique et activité spontanée) et externes (activité dépendante des stimulations de l'environnement).

2. Expérience

Comme on l'a déjà vu dans le paragraphe de la privation visuelle totale, l'expérience est un facteur déterminant de la durée des périodes sensibles : en effet, le manque total d'expérience prolonge cette période et retarde le développement des fonctions sensorielles⁶³. De même, chez l'oiseau, un manque d'expérience directrice appropriée prolonge la période critique pour le développement du chant³³.

L'étude de Cynader et Mitchell (1980)⁵², déjà vue dans un paragraphe précédent, démontre une sensibilité prolongée à la privation unilatérale chez des chatons élevés à l'obscurité ; leurs résultats montrent en effet qu'il est possible de prolonger la période de plasticité de la dominance oculaire corticale, apparemment sans limite, en supprimant toute activité visuelle.

De plus, cette immaturité prolongée ne se manifeste pas seulement par l'altération de la connectique corticale par la privation visuelle, mais également par la vitesse avec laquelle les modifications sont mises en place : chez les chats élevés à l'obscurité pendant 4 mois avant la situation de privation, trois jours de MD suffisent à induire des changements corticaux marqués⁵².

Ces données indiquent que l'âge de l'animal n'est pas le seul déterminant de la capacité de modification corticale sous l'influence de l'environnement, le vécu de l'animal et les expériences auxquelles il a été soumis représentent également un facteur capital de détermination de sa sensibilité aux manipulations environnementales.

La période critique n'est donc pas un simple processus de maturation dépendant de l'âge de l'animal, mais plutôt une série d'événements auto contrôlés par plusieurs facteurs.

3. Système

Le concept de période sensible a clairement été démontré dans le cas des systèmes sensoriels ; cependant, il a été abusivement utilisé pour d'autres systèmes et en particulier de nombreux types d'apprentissage, sans démonstration rigoureuse de sa réelle existence³³.

Les domaines dans lesquels intervient une fenêtre temporelle de grande sensibilité sont clairement identifiés, et sont recensés dans la figure 34 ; on retrouve, entre autres, le noyau géniculé latéral dont la ségrégation en couches individualisées dépend de certains patrons d'activité neuronale avant P10, la distribution de dominance oculaire dépendante d'une expérience équilibrée des deux yeux dans les premiers mois de vie, la formation de la carte du barrel cortex relatif aux vibrisses sous l'influence d'une stimulation tactile correcte avant P7, la mise en place de la carte corticale auditive entre P16 et P50, l'établissement de la localisation des sons avant P200 chez le Hibou et du chant des Oiseaux avant P100, et la mise en place du langage chez l'Homme entre la naissance et la douzième année.

On voit donc que la limite temporelle de la période sensible dépend des systèmes étudiés et même de la fonction précise au sein du système ; on se rend compte que ce concept à priori très large et excessivement utilisé se réfère en fait à des systèmes très précis de l'organisme, et ce pour une fonction particulière de ce système et dans des espèces bien définies.

4. Espèce et individu

Comme on l'a vu, la période critique est une portion définie de la vie de l'animal, destinée à l'organisation des connexions neuronales : de ce fait, plus l'espérance de vie est grande, plus la période critique est longue³³.

Il existe en plus une relation entre cette période critique et le poids cérébral : en effet, si l'on suppose que le poids du cerveau est une mesure grossière de la complexité cérébrale, il s'en suit que plus ce cerveau est complexe, plus la période critique est longue³³.

On peut effectivement souligner la différence de durée de la période critique entre les espèces, et même au sein des individus ; il faut donc considérer une unicité du concept de période critique tout en tenant compte de la variabilité spécifique et individuelle.

Par exemple, la période critique pour la sensibilité à la MD s'étend de P35 à P70 chez le Furet⁴, de P21 à P90 chez le Chat¹, et de P22 à P50 chez le Rat³³.

5) Principes et déterminants moléculaires

1. Principes

Résumons ici les principes sur lesquels est fondée la période sensible ; il s'agit en fait des grands traits de base du concept de plasticité, qui est au centre de toute la définition de cette période particulière. Ce sont des points que nous avons déjà vus auparavant dans les modèles expérimentaux de privation sensorielle, et que nous reprenons ici de façon synthétique (Hensch, 2004)³³.

Le premier principe est la *compétition fonctionnelle entre les signaux* guidée par les contraintes de l'environnement ; on a vu en effet que la génétique détermine la structure et la fonction basique du système nerveux, mais l'environnement dans lequel naît l'individu ne peut pas être codé dans le génome ; il doit donc exister, pour obtenir une fonction cérébrale adéquate, un processus par lequel les neurones sélectionnent leur répertoire de signaux à partir d'un large éventail de possibilités. Le but principal de ces périodes critiques est donc de façonner les circuits neuronaux à chaque individu et à son environnement³³.

Deuxièmement, il faut souligner le rôle particulier de *l'activité électrique* au cours de la période sensible, car une altération du patron normal d'activité à ce moment précis entraîne une modification des signaux et des réponses corticales. En fait, les neurones communiquent par la transmission d'impulses nerveuses, miroirs des stimuli externes ou de l'activité spontanée endogène. Les signaux variés parmi lesquels le système nerveux fait un choix au cours des périodes sensibles sont codés en décharges de potentiels d'action, et la majorité des modèles cellulaires de plasticité est basée sur la capacité à potentialiser ou à déprimer la transmission au niveau synaptique, en fonction du patron d'activation électrique pré et post synaptique³³.

La troisième base de cette période sensible est la *consolidation structurale* des voies sélectionnées par le mécanisme précédent ; l'amplitude et la persistance des changements anatomiques, depuis les épines dendritiques jusqu'au réarrangement global des réseaux neuronaux, marque le passage de la plasticité au cours du développement à l'apprentissage à long terme³³.

Quatrièmement, on note une *régulation* du début et de la durée de la période sensible à la fois par l'âge et l'expérience, comme on l'a vu dans le paragraphe « facteurs de variation ». Si l'activation neuronale, donc l'expérience, n'est pas appropriée, comme dans le cas d'un élevage des animaux à l'obscurité totale, les circuits en développement restent à un stade immature, jusqu'à ce qu'à ce que les signaux adaptés soient disponibles, entraînant un prolongement de la durée de la période sensible³³.

Le cinquième principe est basé sur la *diversité* du déroulement et de la durée des périodes sensibles pour les différents systèmes, alliée à l'*unicité* du schéma de progression de ces périodes. Toutes les régions cérébrales ne se développent pas à la même vitesse, et il existe deux gradients de maturation rostro-caudaux pour les modalités et la progression du processus au niveau d'une voie donnée. De façon identique pour toutes les voies, la période critique pour un stade donné ne peut pas débiter avant la fin du stade précédent. Des cascades de périodes sensibles et leurs séquences cumulatives aux différents âges et niveaux de progression ont donc le rôle de former chaque fonction cérébrale selon les contraintes internes et externes ; ces périodes correspondent au moment précis où les voies neuronales atteignent un stade du développement les rendant susceptibles de supporter un fort degré de plasticité³³.

La cinquième idée correspond à la diversité des *mécanismes moléculaires* pour les différents systèmes ou les différents niveaux au sein d'une même voie. La simple régulation par l'activité neuronale dans le cerveau néonatal ou la contribution à des modèles généraux de plasticité ne confèrent pas automatiquement à la molécule un rôle précis dans le mécanisme de la période sensible. Les médiateurs de la plasticité varient selon les connexions neuronales, selon les types de plasticité, selon les espèces...³³.

Il faut ensuite souligner le rôle particulier de l'*inhibition* dans le système nerveux central. La majorité des circuits neuronaux cérébraux sont interconnectés de façon complexe, et dans ces réseaux très denses, les interneurons inhibiteurs s'imposent rapidement comme des arbitres essentiels de la plasticité neuronale. En fait, ils contribuent au déclenchement, à l'arrêt ou à l'expression des périodes critiques à travers tout le cerveau³³.

Huitièmement, il semble que l'*attention et la motivation* soient deux facteurs essentiels de la période sensible, à l'image de leur rôle dans n'importe quel apprentissage. Au niveau neuronal, ils exercent aussi leur influence, puisque l'état environnemental se répercute au niveau de la transmission cholinergique et aminergique. Ces systèmes modulateurs semblent être plus activement engagés dans le cerveau en développement, permettant ainsi la facilité de plasticité et d'apprentissage que l'on ne retrouve pas chez les adultes. Ces mécanismes impliquant l'attention sont une clé importante de la régulation des périodes sensibles.

Enfin, soulignons le *potentiel de réactivation* de la plasticité à l'âge adulte, qui confirme l'existence de ces périodes critiques.

2. Déterminants moléculaires

Nous allons maintenant examiner certains facteurs moléculaires qui semblent s'imposer comme des déterminants essentiels des périodes critiques. A nouveau, dans ce paragraphe, il s'agit d'idées que nous avons déjà soulevées lors de l'étude expérimentale des différentes privations sensorielles, et que nous résumons ici en tant que concepts essentiels.

A/ Les récepteurs glutamatergiques NMDA

L'implication des récepteurs NMDA (NMDAr) dans la plasticité au cours du développement a été suggérée de façon répétée dans le cortex visuel, somesthésique et auditif.

Par exemple, Bear et al. (1990)¹¹¹ démontrent que l'utilisation d'un antagoniste des NMDAr (AVP) au cours de la période sensible entraîne une augmentation de la proportion de neurones non sélectifs à l'orientation, et capables de répondre à la stimulation de l'œil privé : il y a donc une interruption des modifications synaptiques dépendantes de l'expérience dans le cortex strié par l'administration d'un antagoniste des NMDAr.

Deux propriétés essentielles des NMDAr en font des candidats parfaits pour la détermination moléculaire des périodes sensibles : premièrement, les caractéristiques de transmission synaptique dirigée par les NMDAr sont régulées par le développement, et deuxièmement, l'expression de ces derniers est modifiée par l'activité électrique.

Erisir et Harris (2003)¹¹⁰ démontrent que la composition en sous unités des NMDAr dans la couche IV du cortex visuel varie selon une progression parallèle à la période critique : la présence dominante des récepteurs contenant la sous unité NR2B évolue vers une quantité plus importante de récepteurs contenant la sous unité NR2A, de façon concomitante au déclin de la période sensible.

L'augmentation de l'expression des sous unités NR2A au niveau des sites synaptiques de la couche IV est en effet corrélée à un raccourcissement progressif des événements excitateurs post synaptiques (EPSC) des NMDAr chez les animaux plus âgés. De plus, la quantité synaptique de NR2B décline de façon parallèle à la réduction de plasticité dans la couche IV, suggérant que la présence des sous unités NR2B est un facteur permissif de la plasticité de dominance oculaire.

Ainsi, ces auteurs apportent la preuve que le déclin de la plasticité au cours du développement coïncide avec une réduction marquée de la densité synaptique des sous unités NR2B des NMDAr dans la couche IV du cortex visuel¹¹⁰.

Il existe deux modèles pour justifier ce déclin : le premier suppose que ce dernier est attribuable à la modification de la composition en sous unités des NMDAr ; ainsi, la présence synaptique dominante des NR2A par rapport aux NR2B est responsable de l'arrêt de la période critique, par la réduction de l'entrée des ions Ca dans la cellule post synaptique.

Le second modèle, proposé par les auteurs, suppose que c'est la perte des NMDAr contenant la sous unité NR2B dans les sites post synaptiques des synapses thalamocorticales, et non la régulation de la composition des NMDAr, qui est responsable de la réduction de la plasticité au cours du développement.

Ce serait donc la présence de la sous unité NR2B au niveau des synapses thalamocorticales qui permettrait l'expression de la plasticité corticale dans la couche IV, et la perte des NR2B révélerait la perte de fonction des NMDAr, responsable de la fin de la période critique¹¹⁰.

L'importance de la fonction des NMDAr dans les mécanismes de plasticité synaptique est également soulignée par les modifications d'efficacité synaptique dépendantes des NMDAr au cours des mécanismes de LTP/LTD, décrits lors des périodes critiques des cortex visuel et somesthésique.

En effet, la période critique pour l'induction de la LTP dans le cortex visuel est fortement reliée aux changements dans les propriétés des NMDAr ainsi qu'à la période critique de privation sensorielle, comme le montre l'étude de Kirkwood et al. (1995)¹¹⁶.

De même, Crair et Malenka (1995)¹¹⁷ démontrent le parallèle entre la période pendant laquelle la LTP peut être induite, la période de modification des NMDAR et la période critique de modification corticale par l'expérience, dans le cortex somesthésique.

Ils ont en effet examiné l'incidence et les propriétés de la LTP au niveau des synapses thalamo corticales formant le « barrel cortex » du rat, à partir de préparations corticales d'animaux âgés d'une ou deux semaines, en appliquant une stimulation pré synaptique pendant la dépolarisation post synaptique des cellules de la couche IV.

La force synaptique a été évaluée par la mesure des événements excitateurs post synaptiques.

Les résultats indiquent qu'une forte LTP est induite de P3 à P7 ; en revanche, chez des animaux âgés de P8 à P14, il est très difficile voire impossible de déclencher une LTP. L'amplitude de cette LTP décline graduellement de P3 à P7, si bien qu'à P8, la LTP ne peut être enregistrée que dans 1 cellule sur 20.

La LTP est donc limitée à une période critique dans les synapses thalamo corticales.

De plus, plusieurs facteurs sont requis pour générer une LTP : une stimulation afférente, une dépolarisation post synaptique et une augmentation de calcium post synaptique : l'activation des récepteurs NMDA est donc un point critique du déclenchement de la LTP.

Comme on l'a vu plus haut, les récepteurs NMDA régulent, par leur changement de composition moléculaire, les limites de la période critique ; de même, ils régulent l'induction de la LTP.

On a donc une correspondance étroite entre la période pendant laquelle la LTP peut être induite et la période pendant laquelle le cortex peut être modifié par les perturbations sensorielles, par l'intermédiaire des NMDAR.

Au cours du développement, la composition moléculaire des NMDAR évolue, influençant la dynamique des événements présents au sein des NMDAR. Ces changements diminuent en effet la contribution relative de ces événements synaptiques, et rendent difficile l'induction de la LTP après la période critique.

On a donc de nombreuses évidences du rôle essentiel des récepteurs NMDA dans la plasticité et l'efficacité synaptiques, mais aussi de leur implication dans la progression de cette plasticité et dans le timing des périodes sensibles.

B/ Les neurotrophines

De nombreuses observations suggèrent un rôle important des neurotrophines dans le contrôle de la plasticité au cours du développement, comme on l'a vu auparavant : une administration exogène de cette famille de molécules permet de contrebalancer les effets d'une privation visuelle (unilatérale MD ou totale DR) en bloquant la plasticité à la fois anatomique et physiologique des connexions excitatrices (Hata et al., 2000)⁴⁴.

Comme les NMDAR, les neurotrophines et leurs récepteurs sont présents dans le cortex pendant la période critique de plasticité, leur expression est régulée au cours du développement et dépendante de l'activité électrique ; en fait, on peut noter une régulation réciproque entre ces molécules et l'activité neuronale : leurs effets requièrent la présence et leur expression dépend de l'activité électrique, et elles sont elles-mêmes capables de modifier la transmission synaptique (Caleo et Maffei, 2002)¹¹⁸.

Ces auteurs en fournissent la preuve en montrant que le NGF doit être couplé à une activité électrique afférente pour prévenir les effets d'une privation visuelle. Ces caractéristiques en font de bons candidats pour la modulation du concept de période sensible et pour le renforcement sélectif des connexions neuronales.

Ce sont des molécules susceptibles de moduler la transmission synaptique et les patrons de connectique neuronale corticale. On a en effet montré qu'elles ont des effets à la fois aigus et à long terme sur la fonction synaptique inhibitrice et excitatrice du cortex visuel : modulation de la transmission cholinergique et glutamatergique par NGF, augmentation de la libération de glutamate et GABA par BDNF et NT-4, augmentation de l'amplitude des EPSC par NGF et BDNF ¹¹⁸.

On peut les considérer comme des promoteurs de la maturation des circuits inhibiteurs GABA : en fait, il semble qu'elles établissent d'abord un milieu propice à la plasticité par le déclenchement de l'inhibition GABA, puis elles participent directement au procédé de plasticité de croissance neuronale (Berardi et al., 2003) ⁴³.

De plus, plusieurs auteurs ont étudié l'implication des neurotrophines dans les modèles de plasticité synaptique *in vitro*, LTP et LTD : l'application de NGF sur des préparations corticales au début de la période critique bloque la phase de maintien de la LTP.

En revanche, BDNF semble augmenter la LTP et prévenir l'induction de la LTD en présence de stimulations à basse fréquence. Leur rôle dans ces mécanismes de modulation de l'efficacité synaptique en fait des molécules clés des périodes de haute plasticité synaptique (Thoenen, 1995) ¹⁷⁶.

En plus de leur implication dans la plasticité synaptique, elles semblent essentielles dans le contrôle de la durée de la période critique ; ce sont en fait les premières molécules pour lesquelles une relation causale entre leur action et la durée des périodes critiques chez les Mammifères a été établie ^{118,176}.

La première évidence provient du blocage du NGF par l'utilisation d'anticorps, qui prolonge la durée de la période critique, effet similaire à celui de la privation visuelle totale DR.

Ensuite, Huang et al. (1999) ¹¹² ont montré un arrêt précoce de la période critique lors d'une surexpression de BDNF chez des souris transgéniques, parallèlement à un développement précoce de l'inhibition.

Ces données suggèrent que BDNF contrôle le déroulement temporel de la période critique par l'accélération de la maturation de l'inhibition GABA.

Ces facteurs de croissance interviennent donc doublement dans la régulation des périodes sensibles : leur rôle dans la plasticité synaptique leur confère une position centrale dans la modulation des périodes de haute plasticité que sont les périodes sensibles, et leur contrôle direct de la durée de ces mêmes périodes par leur régulation des circuits inhibiteurs et excitateurs en fait des acteurs essentiels au bon déroulement de ces moments capitaux du développement.

C/ Les circuits inhibiteurs

Chez les jeunes Hiboux, la formation des cartes auditives en réponse au mouvement visuel est accompagnée du développement des signaux inhibiteurs sélectifs, essentiels à l'apparition d'une coordination visuo-auditive adéquate.

Deux séries d'expériences, que l'on a déjà évoquées, ont démontré le rôle des circuits intracorticaux inhibiteurs dans la détermination de la période critique.

Premièrement, comme on l'a démontré plus haut grâce aux souris déficientes en GAD65 (Hensch et Fagiolini, 2000) ⁴², les interactions inhibitrices sont nécessaires pour l'expression de la plasticité dépendante de l'expérience.

De plus, Iwai et al. (2003) ⁴¹ ont également étudié l'administration de diazépam à des souris soumises à l'obscurité totale, chez lesquelles il n'y a pas d'activation de la plasticité dans des délais normaux.

On aurait pu penser qu'en situation de privation visuelle totale, le début de la période critique se réalise normalement, mais que cette dernière est prolongée par le manque d'expérience ; selon ces auteurs, la privation visuelle entraînerait en fait un délai dans le déclenchement de la période critique, en altérant les mécanismes inhibiteurs.

Ainsi, les benzodiazépines chez ces animaux restaurent un niveau normal de transmission GABA qui permet l'installation de la période critique.

Dans ces deux situations, le déclenchement de la période critique de dominance oculaire est retardé : chez les souris déficientes en GAD65, la machinerie de plasticité reste latente toute la vie, à moins qu'un niveau approprié d'inhibition soit rétabli ; chez les souris soumises à l'obscurité totale, la privation totale altère la transmission inhibitrice et retarde le début de la période de plasticité. Et dans les deux cas, le renforcement du signal inhibiteur par le biais des récepteurs GABA crée rapidement un milieu propice à la plasticité dans le cortex, capable de déclencher la période critique de dominance oculaire indépendamment de l'expérience visuelle.

D/ L'équilibre excitation/inhibition

Au-delà du rôle isolé de l'inhibition GABA, c'est d'avantage l'équilibre entre les processus excitateurs et inhibiteurs qui est déterminant dans la période critique.

En effet, on a vu qu'une diminution de la libération de GABA endogène ⁴⁰ ou une prolongation des événements glutamatergiques excitateurs ⁴¹ entraîne un déséquilibre similaire en faveur de l'excitation, qui interrompt la plasticité de dominance oculaire.

L'équilibre excitation/inhibition détermine en effet la mise en mouvement de la machinerie de plasticité responsable du déclenchement de la période sensible ³³. Il est également responsable de l'activation d'une cascade moléculaire, à l'origine d'une consolidation structurale, elle-même responsable du signal d'arrêt de la période sensible ³³.

C'est donc un équilibre subtil entre les deux grands systèmes régulateurs de l'organisme qui régule le déroulement de la période sensible, et en particulier son déclenchement et son arrêt.

E/ Autres facteurs

On peut également citer, parmi les déterminants de la période sensible, le rôle du tPA (tissue-plasminogen-activator), impliqué dans la synthèse protéique et la protéolyse extracellulaire, toutes deux requises pour l'expression de la plasticité³³.

Il faut aussi souligner l'importance de toutes les autres molécules intervenant dans la cascade moléculaire responsable de la consolidation des changements structuraux, c'est-à-dire la protéine kinase CaMKII (calcium-calmodulin-dependant-protein kinase II), la protéine kinase A (PKA), la protéine ERK (extracellular-regulated-protein kinase) et le facteur CREB³³.

A l'issue de cette cascade d'évènements se mettent en place les modifications dendritiques (motilité, densité...) puis les réarrangements des axones thalamo corticaux à l'origine de la réorganisation corticale anatomique.

Deux autres facteurs ont une expression régulée par l'activité électrique, et sont impliqués dans la plasticité de la période sensible : le gène *cpg15*, déjà cité précédemment, et le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (major histocompatibility complex MHC), impliqué dans la formation des couches spécifiques du NGL.

Enfin, la sensibilité à l'expérience sensorielle pourrait disparaître au moment où la capacité des neurones à cheminer dans la matrice extra cellulaire (ECM) diminue.

En effet, l'ECM semble avoir un rôle important dans la plasticité (Berardi et al., 2003)⁴³ : la réactivation de la plasticité dans le cortex visuel requiert une interruption de la structure de la matrice. La dégradation des chondroitines sulfates et protéoglycanes permettrait, lors d'une MD chez un rat adulte, un changement de dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert (Pizzorusso et al., 2002)¹¹⁸.

On a donc à l'heure actuelle de nombreuses certitudes sur le fait que les périodes critiques sont basées sur des changements dans l'expression moléculaire; cependant, il reste sans doute encore de nombreuses molécules à identifier. Pour la majorité des candidates, des corrélations (et non des relations causales) ont été établies entre l'expression de ces molécules et la durée de la période critique. Les neurotrophines sont les seules molécules pour lesquelles un tel lien causal a été obtenu.

L'inhibition et la balance excitation/inhibition jouent également un rôle central dans la régulation de ces périodes particulières : la modulation des circuits GABA par des neurotrophines, en particulier BDNF, et l'évolution de la composition des NMDAr sous tendent le contrôle du timing de la période sensible,

Les périodes sensibles sont donc des moments privilégiés de la vie : il n'existe aucune autre période permettant un façonnement aussi facile des réseaux neuronaux sous l'influence de l'expérience ; situées dans les premiers mois ou années de vie, les périodes sensibles se basent sur le concept essentiel de plasticité et permettent aux circuits neuronaux d'acquérir le langage, de reproduire le son du chant des parents Oiseaux, d'étendre la représentation corticale d'une moustache stimulée, ou d'éliminer la réponse corticale à un œil fermé.

Elles représentent une interaction réussie entre l'environnement et la génétique pour la mise en place de structures nerveuses adaptées et susceptibles de se modifier en fonction des contraintes externes et internes.

III) La privation sensorielle globale et ses conséquences neuronales et métaboliques

Nous venons de voir, par l'étude des modèles expérimentaux de privation sensorielle, des privations spécifiques d'un sens donné, qui n'ont réellement lieu que dans le cadre des laboratoires, afin d'étudier précisément les répercussions sur l'organisme animal de l'abolition ou de l'altération de la transmission d'un des cinq sens, sans atteinte des quatre autres.

Nous avons vu par cette étude les mécanismes généraux de la privation sur les connexions neuronales, débutant par une altération de l'activité électrique neuronale responsable de modifications synaptiques, se poursuivant par une modification anatomique des projections afférentes sur le cortex, accompagnée d'une altération de l'organisation physiologique des voies sensorielles considérées, débouchant enfin sur une perte de la fonction essentielle de ces voies et une altération comportementale. Ces effets, nous l'avons démontré, surviennent à tous les niveaux des réseaux nerveux (morphologique, neuronal, synaptique, moléculaire), et sont responsables d'une adaptation globale de l'ensemble de la voie sensorielle étudiée à la contrainte privative de l'environnement.

Ce schéma reste cependant purement expérimental, et ne reflète pas la réalité des situations de privation sensorielle que l'on peut rencontrer dans une clinique vétérinaire. Il nous faut donc maintenant étudier les effets d'une privation sensorielle globale sur l'animal, au niveau neuronal et physiologique tout d'abord, puis au niveau cognitif, et enfin au niveau comportemental.

1) Précisions et définitions préalables

1. Différents types de privation

Il faut avant tout définir les différentes significations du terme « privation » afin d'identifier clairement de quoi l'animal peut manquer, et illustrer ces définitions par des situations de la vie courante, afin de souligner que la privation sensorielle n'est pas uniquement le résultat de manipulations expérimentales sur des animaux de laboratoire.

A/ Privation sensorielle sensu stricto

La privation sensorielle est la suppression prolongée de stimulations sensorielles. Elle consiste donc soit à supprimer la fonction sensorielle, c'est-à-dire à supprimer la liaison entre le stimulus et l'organe sensoriel, soit à limiter fortement les stimuli fournis par l'environnement, c'est-à-dire à mettre en œuvre un milieu appauvri (Vastrade, 1987)²⁰⁸.

C'est une situation finalement très courante, par exemple lorsqu'une chatte met bas dans un endroit isolé et protégé (grenier, cave...), et ne ramène ses chatons dans un milieu stimulant qu'à un âge avancé.

Il peut aussi s'agir de chiots élevés dans un garage, ou dans un local isolé et dépouillé de tout objet susceptible d'être détérioré par les jeunes, mais aussi très couramment de chiots nés dans un élevage à la campagne, ou dans un élevage clandestin, loin de toute stimulations auditives, visuelles, et immergés dans un environnement ne subissant aucun changement.

B/ Privation sociale

La privation sociale, ou isolement, correspond à la séparation des partenaires sociaux, qu'ils soient de la même espèce ou d'espèce différente. La plupart du temps, il s'agit de suppression de contacts sociaux avec les compagnons de nichée ou avec l'homme²⁰⁸.

Cette situation se retrouve chez les chiots élevés au biberon ou séparés très tôt de leur fratrie lors de problèmes avec la mère (décès ou rejet de la mère...), ou chez les animaux nés dans un endroit isolé sans aucun contact avec l'homme jusqu'à un âge avancé. Ce peut être aussi la situation des élevages à la campagne, où le manque de personnel entraîne une pauvreté des manipulations et des contacts entre les animaux et les éleveurs.

C/ Privation locomotrice

La privation ou restriction locomotrice est le confinement d'un individu dans un espace restreint, ou la limitation des mouvements, ne lui permettant pas de s'épanouir sur le plan locomoteur ou limitant la coordination locomotrice²⁰⁸.

C'est le cas des animaux élevés en cages, ou dans des caisses très petites, afin de rentabiliser au maximum l'espace ou de surveiller individuellement les chiots et éviter que les individus d'une même portée ne se têtent mutuellement.

D/ Privation affective

La privation affective est un cas particulier de la privation sociale, et correspond à la séparation de la mère et du jeune, interdisant ainsi le lien affectif entre les deux êtres, hautement nécessaire au développement normal de l'animal²⁰⁸. Ce type de privation a été bien étudié chez l'enfant, comme nous le reverrons plus loin.

On peut citer en exemple les animaux orphelins lorsque la mère ne survit pas à la mise bas ; chez l'Homme, il s'agit de ces enfants séparés de leur mère à 6 ou 8 mois et hospitalisés pendant des durées assez longues, victimes de ce que Spitz a appelé « dépression anaclitique », sous la forme d'une indifférence vis-à-vis du monde extérieur, un manque de réponse aux stimuli sociaux, une immobilité et une chute de croissance pondérale (Spitz, 1968)²²⁵.

On voit donc, par ces définitions et ces exemples, qu'il existe en fait de nombreuses possibilités de situations de privation, et que les circonstances susceptibles de créer une privation sont faciles à mettre en œuvre.

2. Privation sensorielle au sens large : définitions et limites

Ce que l'on appelle la privation sensorielle au sens large regroupe donc un ensemble d'entités distinctes, principalement privation sensorielle sensu stricto, sociale, locomotrice et affective. Notre sujet traite avant tout de privation sensorielle au sens strict, nous tenterons donc de cibler notre étude sur ce type de privation. De plus, les effets sont différents en fonction du type de privation, donc il nous faudra nous limiter au maximum aux conséquences d'une situation de restriction purement sensorielle, en tentant de la dissocier des autres privations.

Cependant, il est souvent difficile de différencier les types de privations dans une situation réelle ou même expérimentale, car certaines privations sont indissociables. Par exemple, l'enfermement dans une cage sans contact avec des congénères ne génère pas seulement une privation sensorielle, mais aussi une privation sociale et locomotrice, et les effets observés au final résultent d'une sommation des effets individuels des différentes privations. Il est donc, dans ce cas, impossible d'identifier l'impact de la privation sensorielle pure, en faisant abstraction de la privation sociale et locomotrice. On a donc souvent une interdépendance des différents facteurs, rendant difficile l'étude isolée d'un type de privation.

Aussi, en raison de l'extrême difficulté à dissocier les causes de privation dans les situations expérimentales, il sera parfois impossible d'identifier les effets propres à la privation sensorielle, et nous devons élargir le sujet à une privation plus large, avec enchevêtrement de plusieurs données.

Il faut cependant souligner que des stimuli de nature très différente peuvent induire des changements similaires, et les différents types de privation développent un certain nombre d'altérations et de symptômes communs, permettant d'englober plusieurs types de privations dans un même résultat sans rechercher la contribution relative de chacune aux changements finaux.

Il semble en effet admis que des éléments isolés et différents de l'environnement, par exemple une privation sociale et sensorielle, bien qu'ayant un effet précis sur des composants spécifiques de la plasticité cérébrale, déclenchent finalement des changements anatomiques et physiologiques similaires : ce procédé semble provenir d'événements cellulaires et moléculaires communs dans les voies finales de la plasticité, qui justifient que des facteurs différents aboutissent aux mêmes altérations (Van Praag et al., 2000) ¹²⁰.

L'importance repose donc sur l'ensemble des facteurs qui contribuent à définir la condition (privation ou enrichissement), et non sur chaque facteur défini de façon isolée. Des expériences réalisées sur un environnement enrichi ont démontré qu'aucune variable isolée ne peut justifier les conséquences de cet environnement : par exemple, ni l'interaction sociale seule ni l'activité physique seule ne peuvent expliquer les effets de l'enrichissement sur les animaux ¹²⁰.

Rosenzweig et al. (1978) ¹²¹ ont, à ce sujet, voulu savoir si la stimulation sociale pouvait expliquer, à elle seule, les différences significatives d'anatomie et de chimie cérébrales qui existent entre les rongeurs élevés dans des environnements enrichis, et les rongeurs isolés dans des environnements restreints.

Leurs résultats démontrent que le facteur social ne peut pas justifier à lui seul les effets d'un environnement enrichi, et que les caractéristiques inanimées de l'environnement doivent également être prises en compte.

On utilisera donc, dans notre sujet, des expériences mêlant plusieurs types de privation, et pas seulement des expériences de privation sensorielle pure, impossible à trouver de façon isolée dans la littérature.

L'association de plusieurs symptômes produit chez l'animal ce que l'on appelle le « syndrome de privation », que l'on peut rencontrer en clinique, correspondant souvent à un mélange de plusieurs privations relatives.

3. Environnement enrichi et environnement appauvri : définitions

Il convient de définir précisément ce qu'on entend par environnement « enrichi » ou « appauvri », c'est-à-dire établir quelle est la référence retenue pour qualifier l'environnement en terme d'enrichissement ou d'appauvrissement. Ce sont en effet des notions très relatives, qui se définissent les unes par rapport aux autres, et non de façon indépendante.

Un environnement enrichi est en effet qualifié de la sorte par rapport à l'environnement standard de laboratoire : la figure 35 définit les conditions d'enrichissement (a), avec une cage plus grande donc d'avantage d'opportunités pour une activité locomotrice, un groupe d'animaux plus important donc d'avantage d'opportunités pour des contacts sociaux et une stimulation sensorielle, et d'avantages de possibilités d'interactions complexes (tunnels, échelles, jouets...) et d'exercice physique (roue...). Dans ces conditions, la cage standard de laboratoire (b), avec une cage plus petite, l'absence de jeux et un nombre plus réduit de congénères, correspond à un milieu appauvri¹²⁰.

Dans d'autres conditions, le standard pourrait correspondre à un milieu enrichi, par rapport à une situation appauvrie où la cage aurait des dimensions encore diminuées et l'animal serait isolé sans contact social.

Ceci démontre qu'il est important de préciser les différents groupes inclus dans une expérience pour établir des liens et des références entre ces groupes et ainsi pouvoir qualifier tel ou tel environnement d'enrichi ou d'appauvri. Une étude portant sur un seul environnement, sans comparatif, est difficile à utiliser, car les effets d'une privation ou d'un enrichissement ne pourront s'évaluer que par comparaison.

La définition standard d'un environnement « enrichi » correspond à « une combinaison de stimulations complexes sociales et inanimées » ; cette définition, comme on l'a vu auparavant, implique que la contribution isolée d'un facteur (social, sensoriel...) peut difficilement être identifiée, et sous tend l'idée que c'est l'interaction des différents facteurs qui constitue l'essence du milieu enrichi, et non la présence individuelle de chaque élément.

L'environnement appauvri se définira donc en fonction de la référence ; certaines études mettent en parallèle un environnement enrichi et un environnement appauvri, d'autres utilisent un environnement enrichi et un standard, qui correspond dans ce cas à un milieu appauvri, d'autres encore comparent un environnement standard et un environnement appauvri.

L'idée à retenir, dans notre exposé, reste celle de comparaison ; les effets que nous décrirons seront issus de comparaisons entre différents groupes, et ne seront pas des résultats individuels et absolus. Bien que traitant de la privation sensorielle, nous ferons référence à des textes étudiant des situations d'enrichissement, qui nous serviront d'éléments de référence.

2) Conséquences cérébrales et neuronales

1. Morphologie cérébrale

A/ Epaisseur corticale

Diamond et al. (1972)¹²² ont étudié l'influence de l'exposition à un environnement complexe (EC) ou à un environnement appauvri (IC) sur l'épaisseur corticale chez le Rat, et ce pour différentes durées d'exposition, débutée à différents âges.

Les conditions de vie en environnement enrichi correspondent à 10 animaux dans une large cage, avec de nombreux jeux (tunnels, échelles...); les conditions en milieu appauvri correspondent à un seul animal dans une cage plus petite, avec impossibilité de contacts tactiles ou même visuels entre les animaux, le tout placé dans un salle séparée et calme.

Pour la période de P25 à P55, on constate que les différences les plus significatives entre les deux conditions d'élevage se trouvent dans le cortex occipital (sections 8-10), et de façon plus prononcée dans les segments B et C que dans les segments latéraux D et E. On retrouve le même schéma pour les différences d'épaisseur corticale dans le cortex somesthésique (Cf. Fig. 36A).

Pour la période de P60 à P90, on obtient les résultats les plus intéressants : chaque segment du cortex occipital donne une différence significative ($>0,001$) entre les deux conditions ; en revanche, il ne semble pas y avoir d'effets dans le cortex somesthésique à cette période là.

L'influence de l'environnement sur les segments du cortex occipital semble plus marquée que pour le cortex somesthésique (Cf. Fig. 36B).

Pour la période de P105 à P185, les changements corticaux sont moins marqués que pour les périodes précédentes. Les segments B et C des sections 8 et 9 sont les seuls à montrer une différence significative.

Les régions corticales qui montrent le plus de répercussions des conditions environnementales correspondent à la région caudale du cortex cérébral, incluant le cortex occipital ; le cortex frontal et somesthésique sont le siège de remaniements morphologiques lorsque le traitement dure 30 jours, mais pas 80 jours (Cf. Fig. 36C).

De plus, les différences sont plus marquées dans les régions dorsales et dorsolatérales des sections, par rapport aux régions latérales, sauf pour la période de P60 à P90 pour laquelle les changements semblent uniformes.

Ces mesures de différences d'épaisseur corticale indiquent donc que certaines aires corticales, comme le cortex moteur et somesthésique, répondent aux conditions environnementales uniquement pour certaines périodes, et que ces différences diminuent lorsque les conditions d'environnement se prolongent¹²².

Nous venons de mettre en évidence la présence de différences significatives dans l'épaisseur corticale selon que l'animal vit dans un milieu enrichi ou appauvri ; il serait intéressant de connaître maintenant la contribution de chacune des conditions, c'est-à-dire les effets relatifs de l'enrichissement et de l'appauvrissement. Il faut pour cela introduire une troisième donnée, correspondant à un environnement standard (SC), qui va servir d'outil de comparaison et de référence pour chacun des deux environnements précédents (EC et IC).

La figure 36A montre ces comparaisons pour la période de P25 à P55 : pour le segment dorsal B, l'IC et l'EC contribuent de manière égale aux différences corticales ; pour le segment C, les différences corticales sont essentiellement dues aux conditions d'appauvrissement du

milieu ; pour le segment D enfin, seul le IC donne des résultats significatifs. Les effets de l'environnement enrichi diminuent donc au fur et à mesure qu'on progresse latéralement sur le cortex ¹²².

La figure 36B correspond à la période de P60 à P90 : l'EC semble avoir une influence plus forte dans la région occipitale que dans les régions plus antérieures. Les différences EC-IC apparaissent dans tout le cortex et sont dues à la fois aux conditions de milieu enrichi et appauvri : dans le segment C, l'aire occipitale semble plus affectée par l'EC, alors que la partie antérieure (régions frontale et somesthésique) est plus touchée par l'IC. Dans le segment D, comme pour la période précédente, les effets du IC sont très dominants ¹²².

Le milieu appauvri est donc majoritairement responsable des changements d'épaisseur corticale dans les segments latéraux, qui incluent le cortex auditif. L'élevage des Rats dans une salle calme (IC) a donc créé moins de stimuli susceptibles d'exciter l'aire auditive, et a de ce fait généré la diminution d'épaisseur corticale dans le cortex latéral postérieur.

En conclusion, la différence d'épaisseur corticale sous l'influence des milieux enrichi ou appauvri se retrouve à la fois dans le cortex occipital et somesthésique, mais de façon plus marquée dans le cortex occipital.

De plus, l'étude des effets séparés de l'IC et de l'EC par comparaison avec des conditions standard montrent que les effets de l'EC sont plus prononcés dans le segment cortical dorsal, alors que ceux de l'IC sont plus prononcés dans les segments dorsolatéral et latéral ¹²².

On a donc de nombreuses évidences selon lesquelles l'épaisseur corticale est modifiée par l'environnement selon une spécificité régionale (cortex occipital vs somesthésique, région dorsale vs latérale).

En tentant d'identifier quels aspects de l'environnement expérimental sont responsables des changements morphologiques cérébraux, ces auteurs ont dégagé un facteur important : une exploration active des animaux dans des conditions d'enrichissement du milieu, avec la présence d'objets stimulants et variés, et ceci au moins une heure par jour pendant plusieurs semaines ¹²².

D'après les auteurs, il semble, de plus, que les influences sociales ne soient pas requises pour obtenir des changements morphologiques cérébraux, puisqu'un rat élevé seul dans des conditions d'enrichissement développe ces remaniements d'épaisseur et de poids.

De plus, l'activité motrice augmentée et la manipulation par l'homme qui caractérisent les conditions enrichies ne semblent pas non plus intervenir dans ces effets cérébraux ¹²².

Diamond et al. (1976) ¹²³ ont eux aussi étudié l'influence des EC/IC sur l'épaisseur corticale, pour des périodes variées (de P25 à P40, de P25 à P32, de P26 à P30 et de P60 à P64), et ont tenté d'identifier l'influence respective de l'enrichissement ou de l'appauvrissement sur les effets corticaux.

Les résultats indiquent que si l'expérience commence au sevrage à P25, les changements d'épaisseur corticale sont primitivement dus à l'appauvrissement du milieu ; si l'expérience a lieu sur des jeunes adultes (à partir de P60), les changements corticaux semblent majoritairement induits par l'enrichissement.

Ils ont également démontré que le segment dorsal-médial du cortex occipital est la portion corticale qui répond le mieux aux conditions environnementales.

Ces auteurs apportent donc une nouvelle donnée sur l'influence relative des différentes conditions d'élevage : l'étude précédente avait démontré une action de l'environnement spécifique de certaines régions cérébrales, cette étude démontre en plus que les milieux enrichi ou appauvri ont une action spécifique de l'âge des animaux. On a donc une spécificité à la fois régionale et temporelle des effets relatifs de l'EC et de l'IC.

Diamond et al. (1987) ¹²⁴ ont également voulu déterminer si l'augmentation d'épaisseur corticale était proportionnelle au degré d'enrichissement du milieu, c'est-à-dire si la morphologie corticale se modifiait d'avantage chez des rats avec des conditions plus enrichies et complexes que les conditions classiques d'EC.

Ils ont ainsi défini 3 milieux : un milieu standard de référence (SC : 3 rats par petite cage, donc sans stimulation sensorielle, sans possibilité d'exercice physique, et avec un contact social limité), un milieu enrichi (EC : 12 rats dans une grande cage, enrichie avec de nombreux jouets, donc une stimulation sensorielle, sociale et physique importante), et un milieu très enrichi (EEC : 36 rats dans une grande cage, enrichie avec de nombreux jouets changés 2 fois par semaine, donc une stimulation sensorielle, physique et sociale encore plus marquée).

Les résultats montrent une augmentation de 4 à 6% de l'épaisseur corticale du cortex occipital médial chez les rats EC et EEC par rapport aux animaux SC ; il n'y a en revanche pas de différence significative entre les groupes EC et EEC.

La modification de l'épaisseur corticale est donc significative entre des conditions d'enrichissement et d'appauvrissement, mais pas pour une modulation légère de l'enrichissement d'un milieu.

B/ Poids cortical et cérébral

Rosenzweig, Bennett et Krech (1962) ¹²⁵ ont montré les effets de l'expérience sur le poids cérébral chez les rats et souris de laboratoire, en mettant en évidence la différence de poids cérébral entre les animaux EC et les animaux IC (3% pour une expérience de 30 jours, 1% pour 80 jours).

Ils se sont alors demandé si ces effets pouvaient être généralisés aux autres espèces (Rosenzweig et Bennett, 1969) ¹²⁶. En effet, les Rats et les Souris sont élevés en laboratoire depuis plusieurs générations, et ont de ce fait développé des caractéristiques qui les éloignent des animaux en liberté ; il serait donc intéressant d'étudier des espèces sauvages.

Ces auteurs ont donc réalisé l'étude avec des Gerbilles de P30 à P60, parallèlement à des Rats, et en comparant des animaux EC, SC et IC.

Les résultats (Cf. Fig. 37A) sont présentés en % de différences entre les conditions EC et IC, de façon parallèle chez le rat et la gerbille.

Dans la totalité des aires corticales, les rats EC ont un poids significativement plus élevé que les rats IC, d'une moyenne de 5,8%, avec une différence maximale dans le cortex occipital et minimale dans le cortex somesthésique.

Pour les aires sous corticales, les différences sont faibles et non significatives.

Le rapport [poids cortical/poids sous cortical] est de 5,9% supérieur chez les animaux EC : ce rapport représente un index stable des effets EC-IC malgré la diversité des protocoles expérimentaux ¹²⁶.

Pour les gerbilles, la différence de poids est plus marquée dans les aires sous corticales que pour les rats ; le rapport [poids cortical/poids sous cortical], de façon similaire au rat, est significativement plus élevé chez les animaux EC.

En revanche, contrairement au rat, il n'y a pas de différence maximale dans le cortex occipital, et les différences EC-IC sont d'amplitude similaire dans toutes les aires corticales, et légèrement inférieures à celles enregistrées chez le rat ¹²⁶.

Les auteurs ont également comparé les deux conditions précédentes, EC et IC, à un environnement standard (SC), afin d'identifier à quel facteur, enrichissement ou appauvrissement, est due la différence de poids cérébral (Cf. Fig. 37B).

Pour le rat, la différence de poids cortical est due de façon relativement égale à la fois à l'EC et à l'IC, sauf au niveau du cortex occipital, pour lequel l'appauvrissement est un facteur beaucoup plus important par rapport à l'enrichissement.

Pour la gerbille, dans la majorité des aires corticales, les animaux EC affichent des poids corticaux qui diffèrent peu de ceux des animaux SC, alors que les animaux IC ont des poids significativement plus bas que les animaux SC : l'appauvrissement contribue donc d'avantage aux différences observées entre les groupes EC et les groupes IC ¹²⁶.

On peut donc conclure de cette expérience qu'il existe des différences significatives de poids cérébral et de rapport [poids cortical/poids sous cortical] entre les animaux EC et les animaux IC, et ce chez les rats, les souris et les gerbilles.

Pour préciser l'influence de l'âge sur les effets des conditions environnementales, Diamond et al. (1972) ¹²² ont étudié les différences de poids cortical en réponse aux conditions environnementales sur deux périodes : de P60 à P90 et De P25 à P55.

Sur la période P25-P55 comme sur celle de P60-P90, on obtient des différences significatives dans le cortex occipital, somesthésique et dans le cortex total.

On peut également comparer les effets de l'environnement sur l'épaisseur et le poids corticaux.

Pour la période de P25 à P55, les différences obtenues à la fois pour l'épaisseur et le poids corticaux sont dues soit à l'IC, soit à l'EC et l'IC, mais pas à l'EC seul.

Pour la période de P60 à P90, dans le cortex occipital, les effets de l'EC sont dominants pour l'épaisseur et le poids corticaux.

Walsh (1981) ¹²⁷ a également étudié l'influence de l'EC et IC sur le poids cérébral du rat ; il trouve une augmentation de ce dernier de 1% lors de milieu enrichi, par rapport à des conditions standard, mais ce pourcentage varie beaucoup d'un auteur et d'une expérience à l'autre.

La seule certitude repose sur l'influence du milieu sur le poids du cerveau, et sur la régionalisation des réponses ; en effet, cet effet de l'environnement n'est pas uniforme dans tout le cerveau, comme on l'a vu dans l'expérience de Rosenzweig, et on retrouve une spécificité de localisation et une spécificité temporelle.

Cet auteur décrit, lui aussi, des effets maximaux dans le cortex occipital, en particulier en région dorsale, puis un peu moindres dans le cortex somesthésique ; de plus, les effets semblent plus marqués après une étude de 30 jours qu'après une étude de 80 jours.

Les effets sur le poids cérébral sont extrêmement constants bien que souvent faibles, toujours maximaux dans le cortex occipital et minimaux dans le cortex somesthésique ; le reste du cerveau, en dehors du cortex, montre des effets très peu marqués ^{126,127}.

On a donc des effets de l'environnement sur plusieurs facteurs de la morphologie cérébrale, à la fois épaisseur corticale et poids cortical et cérébral, et ces effets dépendent des périodes et des régions corticales.

C/ Dimensions cérébrales

Diamond et al. (1972) ¹²² ont noté une diminution du poids sous cortical parallèle à l'augmentation de poids cortical sous l'influence d'un environnement enrichi. En effet, un EC réduit à la fois la largeur et l'épaisseur de diencéphale de 3,8 et 3,3% respectivement. Ils suggèrent une possibilité de changements de la taille sous corticale analogue aux changements d'épaisseur corticale.

Walsh (1981) ¹²⁷ a aussi étudié l'évolution des longueur et largeur cérébrales sous l'effet d'environnements différents.

Pour 80 jours d'élevage dans un milieu enrichi ou appauvri, l'auteur note une augmentation hautement significative de 2,5% de la longueur cérébrale, et une augmentation de 1,2% pour 30 jours d'expérience.

La variation de largeur n'a pas été directement mise en évidence, mais le produit largeur x longueur semble modifié par l'environnement ; il est possible que l'effet sur la largeur soit trop faible pour être détecté directement et apparaisse uniquement dans le produit des deux mesures.

Davies et Katz (1983) ¹²⁸ mettent en évidence, chez des rats soumis à l'âge d'un mois à des conditions enrichies ou appauvries pendant 30 jours, des valeurs supérieures de la taille et du poids cérébraux chez les animaux EC par rapport à leurs homologues IC. Ils rapportent également une différence d'épaisseur corticale.

Enfin, Krebs et al. (1989) ¹²⁹ soulignent une évolution de la taille de l'hippocampe en fonction des espèces d'oiseaux, et plus précisément de leur capacité à stocker la nourriture. Dans une étude de 52 individus appartenant à 35 espèces ou sous espèces des passerins, il a été montré que le volume de l'hippocampe, rapporté à la taille du cerveau et à la taille corporelle, est significativement plus large dans les espèces qui stockent leur nourriture que dans celles qui ne le font pas. En effet, la récupération de la nourriture à l'endroit où elle est stockée repose sur une mémoire spatiale à la fois aigue et à long terme. De plus, cette spécialisation n'existe pas chez les jeunes et n'apparaît qu'après le début du stockage.

Les espèces qui stockent leur nourriture possèdent donc un hippocampe élargi, résultat d'une spécialisation anatomique associée à l'utilisation de capacité mnésiques précises.

Nous venons donc de démontrer une modification anatomique cérébrale sous l'influence des conditions environnementales, se répercutant sur l'épaisseur corticale, le poids cérébral et cortical, et les dimensions cérébrales, avec de fortes différences EC-IC, dépendantes cependant de l'espèce, de la durée de l'expérience et des régions cérébrales.

Une question émerge alors : quels sont les facteurs histologiques qui contribuent à ces changements morphologiques ?

2. Densité et morphologie cellulaires

A/ Densité cellulaire

a) Densité cellulaire corticale

-) Neurones

Walsh (1981) ¹²⁷ décrit, dans les expériences de 80 jours, une diminution dans le nombre de neurones par unité de volume cortical pour l'environnement complexe, par rapport à l'environnement appauvri.

Diamond et al. (1964) ¹³⁰ ont estimé cette réduction à 17% dans le cortex occipital, maximale dans les couches II et III et inapparente dans la couche I ; ces effets maximaux dans la couche II et III sont à relier aux différences EC-IC des diamètres nucléaire et périnucléaire, également maximales dans ces mêmes couches.

Pour le cortex somesthésique, cette réduction semble moins marquée (7%) et apparaît principalement dans les couches II, IV et V, alors que les couches III et VI sont moins atteintes.

Cette absence de changements de densité neuronale dans la couche I rejoint l'absence de modification d'épaisseur corticale dans cette même couche.

En fait, Diamond et al. (1964) ¹³⁰ ont supposé que le nombre total de neurones est fixe, et que cette diminution de densité indique une dilution du nombre de cellules, donc représente un indice de l'expansion du volume cortical ; cependant, cette explication reste discutée.

-) Neuroglies (astrocytes, oligodendrocytes, cellules intermédiaires)

Diamond et al. (1964) ¹³⁰ ont montré que la densité des neuroglies est inférieure de 6,7% et de 5,9% chez les animaux EC par rapport aux animaux IC, dans le cortex visuel et somesthésique respectivement.

Cependant, le nombre total de neurones étant fixe, et le rapport cellules gliales/neurones augmentant chez les animaux EC, il semblerait que le nombre total de cellules gliales soit en fait en augmentation.

Dans le cortex occipital, cette densité est de 14% supérieure, et cette différence semble essentiellement due aux oligodendrocytes et cellules intermédiaires : ces types cellulaires montrent en effet des augmentations de densité de 20% et 36% respectivement dans le cerveau des animaux EC.

De plus, il a été noté qu'une manipulation des nouveaux nés à hauteur de 15 minutes par jour pendant les 10 premiers jours de vie entraîne une augmentation de 12% des astrocytes, mais pas des oligodendrocytes. Cette donnée est à relier au fait que les astrocytes sont des cellules qui prolifèrent en tout début de vie, avant le sevrage, alors que les oligodendrocytes ont plutôt une prolifération marquée après le sevrage.

On peut donc conclure qu'un environnement complexe semble augmenter la densité des cellules gliales, par rapport aux animaux privés au niveau sensoriel et social.

b) Densité cellulaire dans l'hippocampe

Les données proviennent de Walsh et al. (1969)¹³¹ et portent sur des rats élevés dans des environnements différents (EC et IC) pendant 90 jours ; les comptages cellulaires ont été réalisés dans l'hippocampe médial, qui est composé de deux structures embryonnaires distinctes : l'hippocampe (à proprement parler) et le gyrus dentelé.

La figure 38 nous résume les résultats de cette expérience : il n'existe pas de différences significatives entre les conditions EC et IC pour la densité neuronale ; en revanche, pour les cellules gliales, les effets sont hautement significatifs pour les astrocytes, oligodendrocytes et cellules intermédiaires, avec respectivement, pour une comparaison EC-IC, une diminution de 9,8% des astrocytes et une augmentation de 38,7% et de 261,6% des oligodendrocytes et cellules intermédiaires.

Il semble également que les changements induits par l'EC dans ces deux derniers types cellulaires soient localisés dans le gyrus dentelé plutôt que dans l'hippocampe.

Les auteurs ont supposé que la densité inférieure de cellules gliales dans l'hippocampe des animaux EC était due à un effet de dilution, c'est-à-dire que le nombre de cellules n'est pas modifié, mais la taille de l'hippocampe EC est plus importante que celle de l'hippocampe IC : ainsi, le matériel intercellulaire augmente, donc la densité diminue sans atteinte du nombre cellulaire en lui-même. Ceci semble aussi être le cas dans le cortex occipital¹³¹.

Mais cette hypothèse reste controversée et semble dépendre des régions cérébrales.

Les conditions d'environnement enrichi, intervenant dans les premiers stades du développement, favoriseraient donc la différenciation des oligodendrocytes à partir d'un réservoir de blastes^{130,131}.

Rappelons que les cellules gliales ont un rôle dans la formation de nouvelles fibres nerveuses, la nutrition neuronale, la régulation des électrolytes, et la formation de traces mnésiques ; la modulation de leur densité sous l'effet des conditions environnementales permet donc une adaptation et un soutien des modifications induites par l'activité neuronale, et ce au niveau neuronal comme au niveau cognitif.

B/ Morphologie neuronale

a) Taille neuronale

-) Au niveau cortical

La taille neuronale reflète le niveau du métabolisme cellulaire et donne donc une idée précise de l'intensité, de la durée et de la fréquence des stimulations. On peut donc s'attendre à des variations de la taille neuronale et à une altération du métabolisme cellulaire sous l'influence d'une modulation des signaux sensoriels.

Diamond (1967)¹³² démontre en effet une influence des conditions d'environnement sur la taille nucléaire et périnucléaire : le diamètre périnucléaire montre une différence EC-IC de 16,7% et le diamètre nucléaire, une différence de 16,2% , au niveau de la portion supérieure du cortex, après 80 jours d'étude.

Ces données rejoignent celles sur la densité neuronale corticale (Cf. premier paragraphe), donc sur l'expansion corticale, qui est maximale dans les couches corticales supérieures.

Il existe également une corrélation positive entre la taille nucléaire et la profondeur corticale. Cependant, lorsque les différentes conditions environnementales débutent après P105, ou lorsqu'elles durent moins de 30 jours, il n'y a pas d'effet significatif sur la taille nucléaire, contrairement aux dimensions périnucléaires qui, elles, montrent des différences pour seulement 30 jours de traitement. Ainsi, la taille nucléaire n'est pas toujours corrélée à la taille périnucléaire¹³².

-) Au niveau sous cortical

Dans une extension intéressante aux Primates, Greenough et Floeter (1979)¹³³ montrent que des Singes élevés durant 6 mois dans une colonie complexe, dans un environnement plus pauvre mais social ou dans des conditions d'isolement présentent des répercussions de l'environnement sur la taille des cellules du cervelet. Le diamètre des cellules de Purkinje de certaines régions du cervelet est en effet significativement plus grand chez les Singes élevés dans un environnement enrichi, par rapport aux animaux privés sur le plan sensoriel et/ou social.

Enfin, une étude de Walsh et Cummins (1979)¹³⁴ a également étudié les effets de l'environnement sur la taille des cellules de l'hippocampe. Les résultats démontrent que les seuls effets évidents se retrouvent dans le gyrus dentelé, en accord avec nos résultats précédents sur la densité cellulaire dans l'hippocampe (changements de densité des oligodendrocytes et cellules intermédiaires maximaux dans le gyrus dentelé).

De plus, ils ont mis en évidence une très forte variabilité des valeurs du diamètre nucléaire chez les animaux IC, au niveau du gyrus dentelé : ceci révèle une grande hétérogénéité dans la population neuronale de cette région.

Cette hétérogénéité présente chez les animaux IC peut s'expliquer par une stimulation et donc une activité neuronale inférieures à ce niveau, responsables d'un délai dans la différenciation et la maturation des cellules nouvellement formées. Le manque de stimulation interromprait donc la maturation de certains neurones, les empêchant ainsi d'atteindre le niveau déterminé génétiquement. Ainsi, l'environnement serait capable de modifier le processus de neurogénèse postnatale¹³⁴.

b) Morphologie axonale

Katz et Shatz (1996)¹³⁵ illustrent le développement et le remaniement de l'arbre axonal sous l'influence de l'expérience sensorielle ; le modèle le plus développé correspond au cortex visuel, mais le mécanisme est similaire pour les autres systèmes sensoriels.

A tous les niveaux des voies visuelles, c'est-à-dire rétine/NGL, NGL/cortex et intra cortical, l'émergence du patron adulte de connexions sous l'influence des contraintes du milieu est le résultat d'une importante croissance et prolifération des branches axonales, parallèlement à un processus relativement limité d'élimination des collatérales inappropriées (Cf. Fig. 39).

Ainsi les arbres axonaux ajoutent un grand nombre de branches et de synapses dans les régions adéquates et suppriment les axones initialement présents dans des régions inutiles, afin d'aboutir à la formation de patches denses et spécifiques d'une région¹³⁵.

Ces changements morphologiques suggèrent que la stratégie de formation des circuits adultes implique un contrôle local de la croissance et de la synaptogénèse, plus qu'une sélection à partir d'un répertoire pré existant.

Ces réarrangements anatomiques des axones pré synaptiques sont accompagnés sur le plan fonctionnel par des changements correspondants de la physiologie synaptique (Cf. paragraphe suivant).

c) Morphologie dendritique

Cajal, déjà, en 1895, suggérait un effet de l'exercice cérébral sur des expansions neuronales collatérales, responsables de l'établissement d'un nombre plus important de connexions inter neuronales.

On a vu, dans l'étude des privations expérimentales, l'importance de l'atteinte des ramifications dendritiques dans les effets d'une privation²¹. Le développement cortical post natal est en effet étroitement relié à la prolifération dendritique, et l'environnement semble atteindre préférentiellement cette région neuronale.

-) Taille de l'arbre dendritique : complexité des branchements dendritiques

Au niveau du cortex sensoriel (occipital, temporal)

Les premières données sur la taille de l'arbre dendritique remontent à Holloway (1966)¹³⁶, qui démontre qu'après 80 jours d'EC ou IC, les neurones de la couche II des animaux EC réalisent d'avantage d'intersections que chez les animaux IC.

Volkmar et Greenough (1972)¹³⁷ ont imposé des conditions d'EC ou d'IC à des Rats pendant 30 jours, et ont mesuré le nombre et l'ordre des branchements dendritiques des couches II, IV et V du cortex occipital médial.

Les résultats montrent un branchement plus important pour tous les types cellulaires, chez les animaux EC, maximal pour les branches distales des dendrites basales.

Greenough et al. (1973)¹³⁸ ont voulu déterminer plus précisément la localisation des effets de l'environnement, et en particulier si le cortex occipital était la seule région atteinte, ou si d'autres parties du cortex étaient concernées par ces effets.

Ils ont donc examiné les couches II et IV du cortex frontal, et les couches IV et V du cortex temporal, et ceci pour 3 paramètres précis : premièrement, les intersections entre les dendrites et plusieurs séries de cercles concentriques dressés autour du corps cellulaire. Cette mesure est sensible pour la combinaison du nombre, de la longueur et de la localisation des branches dendritiques, mais moins sensible pour les différences recherchées sur une petite portion du neurone. Deuxièmement, on étudie le nombre de branches de chaque ordre à partir de corps cellulaire : on définit ainsi une branche d'ordre 1 lorsqu'elle provient du corps cellulaire, une branche d'ordre 2 lorsqu'elle prend naissance après la première intersection, et ainsi de suite. Cette analyse est plus sensible pour les différences dans les dendrites d'ordre élevé. Troisièmement, la longueur des dendrites de chaque ordre est étudiée pour les neurones du cortex frontal.

Dans le cortex frontal et temporal, les auteurs n'ont établi aucun patron systématique des effets environnementaux sur les dendrites. Cependant, pour le cortex temporal, les effets de l'environnement apparaissent clairement dans les branchements d'ordre élevé des dendrites basales : dans la couche IV, les animaux EC ont significativement plus de branchements dendritiques basaux, par rapport aux animaux IC.

Ces effets sont donc bien moins marqués que ceux du cortex occipital, mais une similarité qualitative se dégage entre les deux régions corticales : les effets environnementaux sont

restreints aux dendrites basales, comme le sont les effets sur la densité des épines dendritiques.

Davies et Katz (1983)¹²⁸ ont également noté des différences entre les rats EC et IC au niveau de l'arborisation dendritique, avec une augmentation relative de 26% dans le nombre des branches de cinquième ordre, et une augmentation marquée du nombre d'intersections chez les animaux EC.

Jarvinen et al. (1998)¹³⁹ apportent une extension très intéressante de l'influence des conditions environnementales chez les animaux de ferme, en réalisant une étude chez les Porcs, afin de comparer les répercussions neuronales de l'élevage intérieur ou extérieur. Très peu d'études ont été menées dans le domaine agricole, alors qu'il semble intéressant de déterminer si les différents environnements utilisés dans les unités de production agricoles affectent la morphologie neuronale dans le cortex du Porc. Ces auteurs tentent donc d'identifier les effets d'une unité de production à l'intérieur ou à l'extérieur, pendant 8 semaines, à partir de la naissance, et en particulier sur le cortex auditif, visuel et somesthésique.

Dans le cortex auditif, les Porcs élevés à l'extérieur ont des changements significatifs par rapport aux animaux élevés à l'intérieur : un nombre supérieur de dendrites primaires, une densité d'épines dendritiques plus importante, une tendance à l'augmentation du nombre de dendrites de deuxième et troisième ordre, et une longueur dendritique totale supérieure. Dans le cortex visuel, les animaux élevés à l'intérieur ont d'avantage de dendrites de septième ordre, et dans les trois aires corticales, ils ont également d'avantage de dendrites de cinquième ordre.

On a donc des évidences d'une influence du milieu sur l'arborisation dendritique, la longueur dendritique totale et la densité dendritique ; les résultats varient cependant en fonction de l'ordre des dendrites.

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer quels sont les facteurs environnementaux responsables de ces changements, et souligner l'existence éventuelle d'autres effets cérébraux.

Il est donc admis que les conditions environnementales ont une nette influence sur la complexité de l'arbre dendritique dans le cortex sensoriel ; en particulier, les études les plus récentes montrent que les animaux stimulés ont d'avantage de branchements dendritiques d'ordre élevé.

Au niveau du cortex moteur et somesthésique (frontal et pariétal)

Les études précédentes ont démontré que des restrictions ou des enrichissements de l'environnement au cours de la vie post natale précoce sont responsables de changements quantitatifs dans la différenciation neuronale des cortex temporal et occipital; l'étude de Greenough et al. (1973)¹³⁸ ne démontre en revanche pas d'effets significatifs du milieu sur le cortex frontal (moteur).

D'autres études ont voulu déterminer plus précisément si la morphologie dendritique était modifiée dans le cortex moteur.

Bryan et Riesen (1989)⁸³ ont mesuré les effets d'un environnement appauvri sur les épines dendritiques apicales des cortex somesthésique et moteur, chez le singe Macaque. Ils ont considéré plusieurs facteurs d'évaluation : la densité d'épines apicales, la taille des champs dendritiques, et la complexité des branchements dendritiques basaux de la couche IIIB du cortex moteur primaire (MI), du cortex somesthésique primaire (SI) et du cortex visuel primaire (V1). Les conditions d'éclairage des animaux étant normales, l'évaluation de V1 permet de savoir si les conditions de privation sont associées à un effet cérébral généralisé.

Les singes sont placés dans trois conditions : standard (cond.1), conditions de privation sociale, sensorielle et locomotrice (cage isolée, pas de contact avec les autres animaux ou l'homme, pas de stimulus sensoriel, ni jouet ni objet d'exercice physique : cond. 2), conditions de privation sociale mais stimulation sensorielle et physique (cage isolée, pas de contact avec les autres animaux ou l'homme, mais présence de jouets, d'échelles, de trapèze : cond.3).

Les résultats indiquent que la densité d'épines dendritiques apicales est significativement réduite dans le cortex moteur et somesthésique pour les conditions de privation totale (cond.2), comparée aux conditions standard (Cf. Fig. 40A et B).

En revanche, aucun effet de l'environnement n'a été constaté dans le cortex visuel, donc la privation somesthésique et motrice ne produit pas d'effet global dans toutes les régions corticales.

Pour les conditions de privation partielle (cond.3), la densité des épines dendritiques est significativement plus élevée que pour les conditions de privation totale (cond.2), mais pas différente des conditions standard.

Ceci indique que l'enrichissement des cond.3 est capable de compenser les effets d'une isolation sociale, puisque les mesures neuroanatomiques de ces animaux ne diffèrent pas de la normale.

En ce qui concerne la complexité des branchements dendritiques, on constate que les conditions de privation totale génèrent significativement moins de branchements que les conditions de privation partielle ou standard, et ce uniquement dans le cortex moteur (Cf. Fig. 40C) ; il faut de plus signaler que la différence ne se fait que pour les branches d'ordre élevé. Les conditions de privation partielle et les conditions standard ne sont, elles, pas différentes. En revanche, on ne trouve aucun effet significatif pour la taille des champs dendritiques.

Ainsi, on peut conclure que d'une part, la densité d'épines dendritiques, mesure plus directe de la connectivité neuronale, est une mesure plus sensible de la privation environnementale précoce ; d'autre part, l'enrichissement de l'environnement fourni aux cond.3 par rapport aux cond.2 contrebalance les effets de l'isolation partielle puisque les mesures morphologiques ont des valeurs comparables aux animaux standard. Enfin, on a ici une preuve que l'environnement peut altérer le cortex moteur à la fois sur la densité d'épines dendritiques et sur la complexité des branchements⁸³.

Des effets similaires ont été retrouvés dans le cortex moteur des rongeurs, mais essentiellement en situation d'enrichissement environnemental. L'étude de Pascual et al. (1993)¹⁴⁰ a donc analysé si la privation environnementale affecte de façon similaire le cortex moteur de jeunes rats.

Ils utilisent pour cela des rats séparés en deux groupes en fonction de l'appauvrissement du milieu (conditions standard, SC ou conditions appauvries, IC), et se basent sur deux critères d'évaluation : la longueur dendritique moyenne/neurone et le nombre de branches dendritiques/neurone ; ils testent également l'influence des conditions alimentaires en modifiant le statut nutritionnel des individus par l'augmentation ou la diminution de la taille de la portée (8 rats/mère, portée contrôle C, 13 rats/mère, grande portée L, 4 rats/mère, petite portée S).

Après 18 jours de traitements environnemental et nutritionnel combinés, les résultats montrent que les neurones superficiels du cortex moteur des rats IC possèdent des dendrites plus courts et des branchements dendritiques moins nombreux, comparés aux rats SC (Cf. Fig. 41A). De plus, les effets du statut nutritionnel ne sont pas significativement différents entre les 3 portées de taille différente.

On constate également, sur une microphotographie des neurones du cortex moteur (Cf. Fig. 41B), que les animaux SC possèdent des neurones hautement différenciés, dont le corps cellulaire montre une forme pyramidale typique, et à partir duquel partent de nombreuses branches de 1^{er} ordre, avec en plus quelques segments de 2nd, 3^{ième}, 4^{ième} et 5^{ième} ordre. Environ 50% des neurones du cortex moteur des rats SC développent ce haut degré de différenciation.

Les animaux IC, eux, présentent des neurones très immatures, avec un corps cellulaire en forme de poire dont partent trois dendrites primaires. Environ 40 à 50% de la population neuronale totale du cortex moteur des rats IC développe ce degré d'immaturité.

Enfin, le pourcentage de branches périphériques montre un déclin très marqué chez les animaux IC (Cf. Fig. 41C) : si les branches proximales sont présentes sur tous les neurones des deux groupes d'animaux, pour les dendrites de 4^{ième} à 6^{ième} ordre, en revanche, la proportion est plus grande chez les animaux SC.

Ces résultats sont en accord avec les résultats des précédentes études, qui rapportent une grande sensibilité aux conditions environnementales des branches périphériques des neurones des couches II/III ; les études réalisées sur les Singes, relatant un nombre plus important de branches basales dans le cortex moteur des animaux élevés en milieu enrichi, et un développement dendritique retardé des animaux élevés en milieu appauvri, rejoignent également les résultats de ces auteurs chez le rat.

Il faut également noter que le cortex moteur semble plus sensible à l'enrichissement du milieu que les cortex pariétal et occipital, en rapport avec le comportement exploratoire plus développé des animaux EC ; on peut élargir cette donnée à l'influence du milieu appauvri et affirmer que les neurones du cortex moteur sont plus réactifs aux influences environnementales que les neurones des autres régions corticales¹⁴⁰.

On peut remarquer, de plus, qu'une sous nutrition modérée ne produit pas d'effets significatifs sur les dendrites ; ces structures sont donc plus sensibles aux conditions environnementales qu'aux conditions nutritionnelles, indiquant une réponse sélective de ces dendrites, ou des seuils de réponse différents en fonction des types d'influences environnementales¹⁴⁰.

Au niveau du cortex limbique

Le développement dendritique et synaptique du cortex limbique est-il modulé par les expériences cognitives et émotionnelles précoces de façon analogue au cortex moteur et sensoriel ?

Helmeke, Poeggel et Braun (2001) ¹⁴¹ ont étudié l'impact de différents degrés d'expérience émotionnelle juvénile sur le développement dendritique d'une aire corticale limbique, le cortex cingulaire antérieur dorsal, une région impliquée dans la perception et la régulation des émotions, chez une espèce particulière de rats (*Octodon degus*).

Ils ont pour cela défini 4 catégories d'animaux âgés de 45 jours : les animaux contrôles, les animaux manipulés, les animaux privés de leurs parents de façon répétée pendant les 3 premières semaines de vie, et les animaux privés de leurs parents puis placés en isolement chronique.

Ils ont constaté que même une perturbation légère de l'environnement familial telle que la manipulation provoque une élévation significative de la densité d'épines dendritiques sur les dendrites basaux de la couche III.

Des perturbations plus sévères du niveau émotionnel, telle qu'une privation parentale périodique, déclenchent également une augmentation de la densité dendritique de la même amplitude que précédemment, mais localisée à certains segments dendritiques spécifiques (Cf. Fig. 42).

Ces résultats soulignent la très forte sensibilité de cette région du cortex limbique aux influences environnementales et aux expériences comportementales post natales précoces, même brèves et subtiles. Il reste cependant à déterminer si ces changements sont bénéfiques et améliorent la capacité de l'animal pour la plasticité cognitive et comportementale, ou s'ils sont délétères et détériorent les compétences intellectuelles et sociales de l'animal ¹⁴¹.

Ces études mettent donc en évidence les effets délétères d'une privation environnementale sur la différenciation corticale, et ce pour le cortex sensoriel, moteur ou limbique.

Elles suggèrent ainsi que l'ontogenèse du cortex cérébral dépend d'une combinaison de plusieurs programmes, dont certains sont influencés par les facteurs environnementaux ; ces derniers pourraient fournir une base pour l'exploitation de l'effet des influences extérieures sur le développement cortical, à des fins thérapeutiques, ou en vue d'améliorer les performances neuronales et comportementales de sujets présentant des altérations à la suite d'une privation sensorielle précoce.

Au niveau sous cortical

Ces effets dendritiques atteignent également les aires sous corticales : dans l'hippocampe, les auteurs rapportent des champs dendritiques plus larges, et d'avantage de branchements de bas ordre pour les neurones du gyrus dentelé, chez les animaux EC, après 4 semaines d'expérience ayant débuté juste après la naissance.

Il existe donc une différence avec le cortex, pour lequel les effets semblent d'avantage localisés aux branches d'ordre élevé.

Des effets ont également été rapportés dans des régions spécifiques, et sur des populations cellulaires précises, dans le cervelet du Singe : après 6 mois de conditions environnementales enrichies ou appauvries, on constate que les animaux EC possèdent des cellules de Purkinje dont les extensions cellulaires sont plus larges ; cette modification rejoint les mesures de la taille des cellules de Purkinje que l'on a vues précédemment, et ces données permettent une extension intéressante des effets de la complexité/privation chez les Primates, et dans le cervelet, au sein duquel on retrouve un degré de spécificité régionale et cellulaire (Floeter et Greenough, 1979)¹³³.

Bartesaghi et al. (2001, 2002, 2003)^{142, 143, 144} ont étudié plus précisément les effets de l'environnement précoce sur les cellules du gyrus dentelé, du CA1 et du CA3, qui sont 3 régions essentielles de l'hippocampe, et reliées entre elles pour former la boucle trisynaptique de l'hippocampe.

Leur étude de 2001 est réalisée chez des cochons d'inde des deux sexes, et porte sur les conséquences de conditions d'isolement débutées à l'âge de P7, pendant 80 jours, et en particulier les effets de l'isolement sur le branchement dendritique.

Les résultats montrent des effets différents en fonction du sexe des animaux et du niveau de l'arbre dendritique ; la seule conclusion générale que l'on puisse tirer de l'étude porte sur les changements structuraux importants de l'arborisation dendritique dans le gyrus dentelé sous l'influence de l'isolement précoce.

Leurs études de 2002 et 2003, également chez le cochon d'inde, concernent les conséquences de l'isolement sur la morphologie dendritique des neurones des régions CA1 et CA3 de l'hippocampe.

Les résultats mettent en évidence l'existence de deux types neuronaux, qui réagissent différemment aux conditions environnementales, et soulignent à nouveau des effets différents en fonction du sexe, du niveau de l'arbre dendritique (apical ou basal) et donc du type cellulaire.

D'une façon générale, on constate une atrophie dendritique des neurones du CA1 et CA3 à la suite d'un isolement précoce, associée à une altération du fonctionnement de l'hippocampe et une atteinte des formes d'apprentissage et de mémoire dans lesquelles l'hippocampe intervient^{142, 143, 144}.

Ces études soulignent donc le lien entre les conditions environnementales, les altérations morphologiques neuronales au sein du circuit trisynaptique de l'hippocampe, et les altérations de l'intégration fonctionnelle cérébrale, en particulier la fonction cognitive.

-) Longueur dendritique totale

Greenough et al. (1973)¹³⁸, dans l'étude déjà détaillée auparavant, démontrent les effets de l'environnement sur la longueur dendritique : il semble en effet que la complexité de l'environnement augmente la longueur des branches dendritiques d'ordre élevé dans les couches II et III du cortex occipital.

Faherty et al. (2003)¹⁴⁵ ont comparé des conditions d'environnement enrichi, combinaison de stimulation de l'exercice physique, d'interactions sociales et d'apprentissage, avec des conditions standard de laboratoire ; ils ont étudié le rôle de ces différents facteurs sur la longueur dendritique dans plusieurs régions cérébrales.

Dans l'hippocampe, le CA1 et le gyrus dentelé, les animaux EC montrent une augmentation significative de la longueur dendritique, mais aucun changement significatif n'est décelable dans la couche corticale V.

Les auteurs ont, de plus, noté une précision importante : aucun changement de longueur dendritique n'est retrouvé chez des souris pour lesquelles seul l'exercice physique est augmenté.

Ils en ont donc déduit que les changements morphologiques constatés dans l'hippocampe sont le résultat d'une altération de l'environnement de l'animal, et non d'une augmentation de l'activité motrice.

L'étude de Bartesaghi (2001) ¹⁴², détaillée dans le paragraphe précédent, porte également sur les effets de l'isolement sur la longueur dendritique des cellules du gyrus dentelé, et les conclusions sont similaires à celles de l'arborisation dendritique : on note des effets marqués de l'isolement sur la longueur des dendrites, mais très dépendants du sexe et du niveau de l'arbre dendritique.

-) Densité d'épines dendritiques

Globus et al. (1973) ¹⁴⁶ se sont penchés sur le nombre d'épines par unité de longueur dendritique, et leurs résultats sont significatifs : l'environnement complexe produit, par rapport à un environnement appauvri, une augmentation du nombre d'épines, plus marquée sur les dendrites basales (9,7% d'augmentation), plus discrète mais toujours significative sur les branches terminales et obliques (3,1% et 3,6% d'augmentation, respectivement), et apparemment absente dans la portion médiale des dendrites apicales.

D'autres auteurs obtiennent des résultats similaires chez des rats nouveaux nés soumis à des stimulations complexes pendant 8 jours à partir de la naissance : tous les types de branches dendritiques sont le siège d'une augmentation du nombre d'épines, avec des effets maximaux pour les branches obliques et basales (33% d'augmentation), des effets intermédiaires pour les branches terminales (28% d'augmentation), et des effets réduits (10%) pour les branches apicales (Walsh, 1981) ¹²⁷.

Ce schéma des effets environnementaux sur la densité d'épines, fonction du type de branche dendritique, pourrait s'expliquer par le type d'afférences que reçoivent ces différentes branches.

En effet, les branches apicales reçoivent la majorité des afférences provenant des radiations afférentes spécifiques : dans le cas du cortex visuel, les branches apicales reçoivent les afférences du NGL, et on sait que ces épines sont très affectées par la privation visuelle totale ; en revanche, les afférences du NGL et les épines correspondantes sont peu affectées par la complexité ou la pauvreté de l'environnement, car ces conditions d'EC/IC atteignent peu les conditions d'éclaircissement et ciblent plutôt leurs effets sur les fonctions intégratives corticales. Ainsi, les branches apicales sont celles qui répercutent le moins d'effets sous l'influence d'un EC/IC, et les branches basales, qui reçoivent les connexions intra corticales, sont celles qui répercutent les effets maximaux ¹²⁷.

Il y aurait donc une justification à l'atteinte différente des branches dendritiques en fonction des connexions qu'elles établissent au sein d'un circuit neuronal précis.

Les études portant sur les conséquences d'une privation visuelle sur les épines dendritiques suggèrent l'existence de 3 classes d'épines, différenciées par leur réponse à l'expérience visuelle : la première classe se développe indépendamment de toute stimulation, à la période d'ouverture des yeux vers P12. La seconde classe est dépendante de l'expérience, et cette stimulation peut intervenir à n'importe quel moment du développement ; ces épines apparaissent plus tardivement, à chaque fois que les animaux privés d'expérience visuelle sont exposés à la lumière. Enfin, la troisième classe requiert une stimulation lors d'une période spécifique de développement ; elle se développe seulement lorsque les animaux sont exposés

à la lumière au moment de l'ouverture des yeux, ces épines sont donc dépendantes à la fois de l'âge et de l'expérience¹²⁷.

Une distinction similaire dans les catégories d'épines dendritiques pourrait exister dans d'autres régions cérébrales, et expliquer l'existence de plusieurs populations de neurones dont certaines sont façonnées sur le plan fonctionnel par l'expérience, et d'autres sont complètement indépendantes de l'expérience pour leur développement¹²⁷.

Ceci fournit une base à l'hypothèse de formation de traces mnésiques sous l'influence de la qualité et de la quantité des stimulations environnementales.

De nombreux auteurs, durant les trois dernières décennies, ont démontré l'influence de l'environnement sur la densité dendritique, et en particulier une augmentation de cette dernière sous l'effet d'un EC, par rapport à un IC ; les effets semblent débiter dans le cortex occipital.

De nombreuses expériences, que l'on détaillera plus loin, ont également étudié le lien entre l'apprentissage, c'est à dire l'entraînement des animaux pour l'apprentissage d'une tâche particulière, et la densité d'épines dendritiques. Ces expériences démontrent une idée importante, que l'on reverra par la suite : l'expérience, et en particulier l'entraînement à l'apprentissage, entraîne une modification dendritique, qui est la base structurale de l'amélioration des capacités cognitives et mnésiques d'un animal hautement stimulé.

Turner et al. (2003)¹⁴⁷ ont établi un parallèle intéressant entre les effets d'un environnement enrichi sur le comportement stéréotypé et sur la morphologie dendritique.

Ils ont en effet démontré que les souris ne présentant pas de comportement stéréotypé et ayant été soumises à un EC possèdent une densité d'épines dendritiques significativement plus haute dans le cortex moteur et dans le corps strié, par rapport à des souris soumises aux mêmes conditions environnementales mais présentant un comportement stéréotypé, ou par rapport aux souris élevées dans des conditions standard de laboratoire.

Des augmentations significatives de l'arborisation dendritique ont également été observées sur les animaux EC.

Ceci suggère que la prévention des stéréotypes par l'enrichissement du milieu est associée à une modification de la densité en épines dendritiques, et souligne le lien entre l'environnement, les données neuronales et les données comportementales.

La stimulation environnementale, opposée à une privation de stimuli, est donc susceptible de modifier à la fois le nombre d'épines dendritiques et la morphologie de l'arbre dendritique, en augmentant la longueur dendritique et la complexité de l'arborisation par la création de points de branchement supplémentaires. Ces effets sont décelables à la fois au niveau cortical et au niveau sous cortical, en particulier dans le gyrus dentelé de l'hippocampe.

De plus, on peut établir une conclusion sur les structures neuronales atteintes par l'influence du milieu.

Les épines dendritiques sont des structures correspondant à la moitié post synaptique d'une synapse : elles représentent la localisation par excellence de la plasticité corticale associée à des environnements anormaux, et sont des mesures très sensibles de la privation environnementale. Elles sont également une mesure relativement directe de la connectivité neuronale, d'où la relation très nette entre le nombre d'épines dendritiques et la quantité de synapses : plus le nombre d'épines est réduit, plus le nombre de synapses diminue. Quant à la taille du champ synaptique et la complexité des branchements, elles reflètent l'opportunité de contact synaptique.

3. Densité, morphologie et chimie synaptiques

A/ Densité synaptique

L'évolution du nombre de synapses par unité de volume cortical suscite pourtant des avis différents chez les auteurs : les premières études soulignent une densité synaptique inférieure chez les animaux EC, par rapport aux animaux IC, malgré une longueur synaptique supérieure chez les EC.

En fait, les animaux EC possèdent d'avantage de larges synapses et moins de petites synapses, contrairement aux animaux IC ¹²⁷.

Ainsi, en résultat final de ces changements, l'aire synaptique totale est augmentée chez les animaux EC, même si la densité synaptique ne suit pas directement l'évolution de l'arborisation dendritique. Il est possible, comme pour la densité cellulaire corticale, que l'augmentation du volume cortical chez les animaux EC provoque un effet de « dilution » et soit responsable de la diminution de la densité synaptique sans modification réelle du nombre de synapses (Walsh, 1981) ¹²⁷.

D'autres études plus récentes rapportent un rapport [synapses/neurones] augmenté, et un nombre de synapses supérieur chez les animaux EC par rapport aux animaux IC, avec une importante synaptogenèse ¹⁴⁵.

B/ Morphologie synaptique

a) Taille synaptique

Comme on l'a vu dans le paragraphe précédent, il a été démontré que les animaux plongés dans un milieu enrichi possèdent plus de synapses de grande taille, et moins de synapses de petite taille, que leurs homologues élevés dans un milieu appauvri ; au bilan, la taille synaptique totale est donc plus élevée dans les groupes EC ¹²⁷.

Cette augmentation de l'aire synaptique globale entraîne une extension de l'interface synaptique entre les neurones, et donc de la connectivité.

b) Dimensions des composants pré et post synaptiques

Greenough et West (1972) ¹⁴⁸ ont étudié plus précisément l'évolution de la morphologie synaptique, en mesurant le diamètre des boutons pré synaptiques et la longueur de la membrane post synaptique.

Ces auteurs ont constaté une longueur significativement plus grande de la membrane post synaptique chez les animaux EC, dans les couches I et IV du cortex occipital, mais pas d'altération significative du diamètre du bouton pré synaptique.

Les mêmes auteurs ont également mesuré les perforations de l'assiette sous synaptique, qui correspondent à des ouvertures dans la membrane post synaptique ; ils rapportent une proportion plus importante de synapses comportant des perforations, dans le cortex occipital du groupe EC ¹⁴⁸.

Des études plus récentes ont relaté l'élargissement du bouton pré synaptique sous l'influence d'un environnement enrichi, comparé à un environnement appauvri.

Les éléments post synaptiques ont également été mesurés dans les synapses de la couche IV du cortex occipital (Diamond et al., 1975)¹⁴⁹ ; la longueur de l'épaississement post synaptique est de 8% plus grande chez les animaux EC par rapport aux animaux IC.

Il est maintenant admis que de nombreuses différences existent, entre des animaux élevés dans un milieu enrichi ou appauvri, au niveau du diamètre du disque synaptique (regroupant une augmentation des dimensions des éléments pré et post synaptiques), des perforations de l'assiette sous synaptique, et de l'aire de contact synaptique globale ; il semble également démontré que la synaptogenèse est nettement augmentée, malgré les divergences sur la densité synaptique. Ces modifications sont présentes à la fois au niveau du cortex et de l'hippocampe.

On peut donc conclure que l'arborisation axonale, dendritique, la densité d'épines dendritiques et le nombre de contacts synaptiques sont des paramètres liés et dont l'évolution semble parallèle.

C/ Transmission et plasticité synaptiques

a) Rôle de l'activité électrique neuronale dans l'efficacité synaptique

Comme il a été démontré pour le cortex visuel, les stades finaux de la construction des circuits neuronaux requièrent une activité neuronale qui provient de l'expérience sensorielle ; cependant, la formation initiale de l'organisation nerveuse basique est indépendante de l'expérience et ne repose que sur la génétique puis les vagues d'activité électrique spontanée, qui dirigent le remodelage synaptique des centres nerveux sans intervention de l'influence de l'environnement. L'émergence des patrons adultes de connectivité nécessite ensuite une corrélation très fine de l'activité électrique endogène et induite par l'expérience, couplée avec la capacité des cellules post synaptiques à détecter cette corrélation.

Quelques études ont en effet démontré la relation entre les conditions de vie et les changements électrophysiologiques dans l'hippocampe : le potentiel post synaptique excitateur (EPSP) au niveau des synapses glutamatergiques a été mesuré dans le gyrus dentelé et se révèle être supérieur chez les animaux vivant dans un milieu enrichi ; de façon similaire, l'exposition de rats à un environnement nouveau et complexe provoque l'augmentation des potentiels¹²⁰.

Il en est de même pour le potentiel post synaptique inhibiteur (IPSP) au niveau des synapses GABAergiques ; la majorité des études se concentre sur les synapses glutamatergiques excitatrices, mais les synapses inhibitrices (GABAergiques et glycinergiques) sont tout aussi essentielles au fonctionnement approprié du réseau neuronal (Gaiarsa et al., 2002)¹⁵⁰.

Et ces synapses sont le siège, elles aussi, de changements à long terme dépendants de l'activité neuronale, par des mécanismes de plasticité similaires à ceux exposés pour les synapses glutamate¹⁵⁰.

Il faut donc concevoir un mécanisme par lequel cette activité électrique est convertie en remodelage structural des synapses, qui nécessite une activité simultanée du signal pré synaptique et des cellules post synaptiques, sur le modèle du renforcement synaptique de Hebb, comme on l'a vu pour les voies visuelles. Ce remodelage à long terme des synapses sous l'influence de l'activité neuronale, comme on le reverra plus loin, est capital dans les mécanismes d'apprentissage, de formation mnésique, de développement neuronal et d'état pathologique de l'excitabilité neuronales du SNC.

b) Mécanismes de conversion de l'activité électrique en changements synaptiques

Les mécanismes par lesquels l'activité est transformée en changements structuraux à long terme des connexions restent en partie inconnus.

On suppose un rôle capital des mécanismes synaptiques tels que la potentialisation et dépression à long terme (LTP et LTD) dans l'hippocampe, c'est-à-dire un renforcement ou un affaiblissement de la transmission synaptique en fonction de l'activité électrique pré et post synaptiques.

In vitro, à partir de cultures de cellules de la région CA1 de l'hippocampe, des trains de stimuli à haute fréquence, résultant en une activité pré et post synaptiques coordonnée, provoquent le renforcement des synapses pendant plusieurs heures. L'induction de la LTP dans cette région dépend des récepteurs NMDA, capables de détecter de façon synchrone la nature du ligand et l'amplitude du voltage³².

De même dans le cortex, l'identification de l'existence de ces mécanismes homosynaptiques et la similarité de leurs caractéristiques avec les mécanismes isolés dans l'hippocampe en font de très bons candidats en tant que médiateurs de la plasticité corticale sous l'influence de l'expérience³².

Cependant, il demeure des zones d'ombre sur ces mécanismes : la LTP est en effet observée dans le cortex d'animaux de tout âge, et pas seulement ceux situés au cœur de la période critique (Hensch, 2004)³³.

Il faut également noter, de manière à nouveau similaire au cortex visuel, l'existence probable de compétition pour les sites synaptiques, basée sur la force des signaux provenant des différents axones, selon qu'ils sont le siège ou non d'une activité électrique, c'est-à-dire qu'ils correspondent ou non à des récepteurs sensoriels stimulés³².

c) Formation et Elimination synaptique

Si certains paramètres de plasticité sont physiologiques, tels que la modulation de la force et de la transmission synaptiques, d'autres sont morphologiques, en particulier le nombre de synapses identifiables.

Dans la majorité des espèces de Mammifères, le nombre de synapses augmente de façon considérable au cours du début de la vie postnatale, sous l'influence de l'expérience ; ainsi, les réarrangements anatomiques que l'on a décrits plus haut, tels que la croissance ou la rétraction axonale, l'augmentation du nombre de dendrites et la complexification de l'arbre dendritique, reflèteraient la construction et la disparition de synapses, ou la modification de synapses pré existantes.

Il a en effet été supposé que lors du développement neuronal, les cellules établissent une quantité considérable de contacts synaptiques, dont seulement une faible partie sera conservée dans le cerveau adulte, selon si cette synapse a une utilité fonctionnelle ou pas, elle-même déterminée par l'expérience.

Ainsi les synapses inappropriées sont perdues, et les synapses nécessaires dans certaines régions du cerveau, sélectionnées par l'expérience, apparaissent en masse suite à une forte synaptogenèse, ou se modifient structurellement pour acquérir d'avantage de stabilité et permettre un renforcement de la transmission (Changeux, 1983)¹⁹⁵.

Cette plasticité morphologique se met très rapidement en place et pourrait expliquer entièrement les changements physiologiques.

d) Rôle de la plasticité synaptique dans les processus cognitifs et comportementaux

On peut maintenant se demander quelles sont les applications pratiques de cette plasticité.

Foster et al. (2000) ¹⁵¹ ont étudié le lien entre les NMDAr, les modifications synaptiques et le comportement.

L'étude est réalisée sur des rats, auxquels est administré soit un antagoniste des NMDAr (AP5), soit une solution saline (SAL) ; ces mêmes animaux sont exposés soit à des conditions EC, soit à des conditions IC.

Les résultats soulignent que l'AP5 altère les performances comportementales dépendantes de l'hippocampe et augmente l'activité locomotrice ; de plus, ce traitement inhibe les effets dépendants de l'expérience sur la fonction synaptique. Chez les animaux EC+SAL, en revanche, la force synaptique est augmentée.

On arrive donc à deux conclusions essentielles.

Premièrement, le blocage des NMDAr altère l'augmentation de force synaptique survenant lors de stimuli environnementaux nouveaux. La plasticité synaptique est donc dépendante de l'activité, et les effets de l'environnement interfèrent avec les mécanismes de LTP, comme on vient de le voir dans les paragraphes précédents.

Deuxièmement, la modification de la transmission synaptique et les performances comportementales sont altérées de façon similaire par le blocage des NMDAr. La force synaptique est donc corrélée au comportement dépendant de l'hippocampe et à la plasticité synaptique des animaux soumis à des conditions enrichies.

D'où la relation entre le comportement et les modifications synaptiques dépendantes de l'expérience par l'intermédiaire des NMDAr.

4. Croissance et différenciation cellulaire

Altman (1964) ¹⁵² a été parmi les premiers à rechercher l'influence de l'environnement sur la production neuronale ; il n'a pas mis en évidence de neurogenèse, chez les animaux vivant dans un milieu enrichi, comparé à leurs congénères vivant en privation sensorielle, mais a souligné une production augmentée de cellules gliales dans le cortex, en particulier des oligodendrocytes, et de façon plus modeste, des astrocytes.

De plus, une exposition à court terme à un milieu enrichi ou un surplus d'exercice augmentent le nombre de neurones nouvellement formés dans le gyrus dentelé, associé à une amélioration marquée des performances comportementales, telles que l'apprentissage, le comportement exploratoire et l'activité motrice (Kempermann et al., 2002) ¹⁵³ ; cette neurogenèse a lieu dans le gyrus dentelé, mais pas dans le bulbe olfactif (Brown et al., 2003) ¹⁵⁴.

En revanche, l'enrichissement du milieu ne semble pas affecter la prolifération cellulaire, mais plutôt la survie cellulaire ¹⁵³.

Des études plus récentes de Donk et Greenough (2004) ¹⁵⁵ démontrent également le rôle de la complexité du milieu sur la genèse de cellules gliales, des neurones, des synapses et des vaisseaux.

Kempermann et Gage (1999) ¹⁵⁶ apportent des précisions intéressantes sur la neurogenèse siégeant dans le gyrus dentelé : ils montrent ainsi que la stimulation en tout début de vie préserve le potentiel de neurogenèse et que l'exposition à des stimuli nouveaux, plutôt que l'exposition continue à des stimuli complexes, est le facteur principal des effets de l'environnement sur la neurogenèse de l'hippocampe.

Il semblerait également qu'une stimulation sensorielle et motrice influence le développement neuronal dans le cortex moteur et visuel du rat (Pascual et Figueroa, 1996) ¹⁵⁷ : une stimulation environnementale de P5 à P21, suivie d'enregistrements dans les couches II et III des neurones du cortex visuel et moteur, produit une augmentation significative de la différenciation neuronale dans ces régions, associée à de meilleures performances pour les réponses comportementales adaptatives.

Enfin, Sandeman (2000) ¹⁵⁸ apporte une extension intéressante en étudiant la plasticité neuronale du cerveau de l'écrevisse lors de conditions d'élevage appauvries ; une à deux semaines de vie dans un milieu pauvre (isolement social et faible espace) suffisent à déclencher une réduction dans le taux de prolifération, mais aussi une diminution du taux de survie des neurones, par rapport à des animaux plongés dans un milieu enrichi (contact avec les congénères et large espace de vie) ; des facteurs tels que la surface d'élevage, la profondeur de l'eau et les interactions sociales semblent jouer un rôle capital dans la détermination du taux de production de nouveaux neurones et du taux d'incorporation de ces neurones dans le cerveau de l'écrevisse.

Cette étude révèle donc une forte sensibilité cérébrale aux conditions environnementales d'un animal autre que Mammifère.

Il apparaît donc de façon très claire que les conditions de stimulation du milieu se répercutent sur la croissance, la prolifération, la mort spontanée et la survie des neurones et cellules gliales, essentiellement dans l'hippocampe.

Cette neurogenèse s'accompagne d'une synaptogenèse, d'une augmentation du nombre d'épines dendritiques et d'une prolifération axonale, aboutissant à des modifications quantitatives des structures nerveuses ; ces modifications sont également qualitatives, avec les changements de morphologie neuronale, axonale, dendritique et synaptique.

Ces changements cérébraux laissent supposer une augmentation sensible de la capacité de traitement des informations qui arrivent au cerveau.

3) Conséquences métaboliques

Il semble logique de penser que les altérations anatomiques intervenant à tous les niveaux du neurone s'accompagnent d'une altération de la fonction cellulaire, qui se répercute au niveau des différents mécanismes métaboliques des cellules nerveuses et autres cellules constitutives. Etudions maintenant plus en détail cette idée.

En particulier, les fonctions essentielles de synthèse protéique et de neurotransmission, bases de la plasticité cellulaire et synaptique, doivent être examinées pour étudier l'influence de l'environnement.

Les fonctions endocrinienne et enzymatique, également capitales pour les fonctions supérieures de l'organisme, par exemple les fonctions mnésiques, seront l'objet de notre étude.

1. Activités enzymatiques

Rosenzweig et Bennett (1969)¹²⁶, dans leur étude sur le poids cérébral chez les différentes espèces, ont également étudié les activités enzymatiques de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la cholinestérase (ChE) : la première est localisée au niveau des jonctions synaptiques et pourrait être un bon indicateur de la fonction synaptique, et la seconde se localise, entre autres, dans les cellules gliales et pourrait donc être un indicateur biochimique de la fonction gliale.

La combinaison de ces mesures, le rapport [ChE/AChE], est un index des effets relatifs de l'environnement sur la fonction neuronale et gliale, et fournit en outre une mesure chimique pure dans laquelle le poids tissulaire est éliminé.

Dans le cortex du rat, l'EC entraîne une diminution significative de l'activité spécifique de l'AChE (activité par mg de tissu), et particulièrement dans le cortex occipital ; pour la ChE, l'activité est légèrement plus élevée chez les animaux EC. Des différences très significatives en faveur de l'EC sont, de plus, apparentes pour le rapport ChE/AChE pour toutes les régions corticales.

Chez la gerbille, l'activité de l'AChE montre des différences importantes dans le cortex occipital et le cerveau entier ; pour la ChE en revanche, on ne note pas de différence EC-IC significative, et le rapport ChE/AChE, contrairement aux effets chez le rat, n'est pas efficace pour différencier les animaux EC des animaux IC, sauf dans le cortex occipital.

On a donc pour les trois espèces (rat, souris, gerbille) des effets significatifs de l'environnement sur l'activité de l'AChE, maximaux dans le cortex occipital ; pour la gerbille, en revanche, les effets sur la ChE ne sont pas évidents. En fait, l'influence des conditions environnementales sur l'activité de la ChE se développerait plus lentement et dépendrait de la durée de l'expérience ; l'expérience sur les gerbilles ne durant que 30 jours, on peut supposer que les effets n'ont pas eu le temps de se mettre en place. Quant au rapport ChE/AChE, il montre un effet significatif dans le cortex occipital des trois espèces, mais l'effet dans la totalité du cortex n'est évident que pour le rat.

Walsh (1980)¹⁵⁹ a lui aussi constaté un effet de l'enrichissement du milieu sur l'activité enzymatique : une grande complexité de l'environnement sensoriel génère une augmentation de l'activité totale cholinestérase et acétylcholinestérase.

Enfin, Turner et al. (2002)¹⁶⁰ ont étudié l'influence des conditions environnementales sur l'activité métabolique neuronale, en particulier l'activité de la cytochrome oxydase, et le lien avec les comportements stéréotypés.

Ils ont pour cela placé des souris pendant 60 jours après le sevrage dans des conditions EC ou SC, et évalué l'activité métabolique par la cytochrome oxydase (CO).

L'activité de cette enzyme est un index du métabolisme énergétique oxydatif et elle est directement reliée à l'activité neuronale fonctionnelle. Sa mesure est donc un outil important pour évaluer l'activité fonctionnelle cérébrale à long terme.

Les conclusions révèlent que l'enrichissement environnemental est associé à une activité CO augmentée, bien que cette augmentation ne soit significative que dans le cortex moteur.

De plus, les souris qui ne présentent pas de comportement stéréotypé ont une activité CO significativement plus élevée par rapport aux souris stéréotypées.

L'augmentation d'activité CO reflète une augmentation de l'activité métabolique neuronale chez les souris sans comportement stéréotypé ; de plus, la prévention des stéréotypies par l'enrichissement du milieu est associée à une modification de l'activité CO.

De plus, il est intéressant de noter que d'autres auteurs ont montré que le glutamate pourrait être un médiateur de cette augmentation de l'activité CO : en effet, les indices d'une augmentation de la plasticité dépendante de l'expérience, comme les récepteurs NMDA, montrent une corrélation positive avec l'activité CO.

L'activité enzymatique et l'activité métabolique neuronale sont donc modifiées par les conditions environnementales, et sous tendent les altérations comportementales telles que la stéréotypie.

2. Niveaux des hormones et neurotransmetteurs

A/ Régulation endocrinienne

Voyons à présent le rôle de l'environnement sur les principales hormones, principalement les neurohormones (sérotonine, dopamine, noradrénaline, acétylcholine...) et les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en particulier les glucocorticoïdes impliqués dans les situations de stress.

Il est en effet délicat de différencier les situations de privation sensorielle ou sociale et les situations de stress : ce facteur est un biais qui interfère souvent dans les expériences, et dont la contribution est impossible à éliminer¹²⁰. Son rôle sur les hormones étant particulièrement important, il est nécessaire d'étudier de plus près son influence sur le fonctionnement métabolique et son intervention dans les différentes conditions d'élevage, afin de mieux comprendre les effets constatés sur les animaux en situation de privation.

D'autre part, il faut souligner l'importance majeure des régulations endocriniennes sous l'effet de l'environnement ou du stress, qui sont un facteur de contribution majeur aux manifestations somatiques que l'on retrouve associées aux troubles comportementaux.

a) Influence des conditions d'élevage

La modification du degré de stimulation du milieu affecte plusieurs neurohormones.

Tout d'abord, la dopamine (DA) et la norépinephrine (NE) semblent influencées par les conditions d'élevage. Saari et al. (1990)¹⁶¹ ont administré de la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) à des rats, 24 heures après la naissance, sevrés à P25, et élevés dans des conditions enrichies (EC) ou appauvries (IC) pendant 30 jours. Ils ont testé ces animaux sur plusieurs tâches comportementales.

Les résultats montrent que le traitement réduit les concentrations corticales et hypothalamiques de NE, et augmente les concentrations de NE dans le tronc cérébral ; de façon parallèle, les auteurs ont constaté que ce traitement atténue les altérations comportementales dues aux conditions d'élevage (EC ou IC), suggérant ainsi un rôle des afférences NE provenant du locus coeruleus dans les changements comportementaux adaptatifs et dans la réponse à de nouveaux environnements.

Ainsi, une diminution de la NE néonatale atténue les conséquences comportementales de différents environnements. De plus, les conditions EC augmentent la concentration corticale de DA.

Heidbreder et al. (2000) ¹⁶² ont également identifié un effet de l'isolement sur la concentration en dopamine, différent selon les régions du cerveau.

Se basant sur le fait que l'élevage des rats en isolement est un excellent modèle d'étude du stress et des désordres comportementaux associés, ces auteurs ont voulu connaître l'implication de la dopamine dans ce syndrome d'isolement, qui se caractérise par une hyperactivité locomotrice, un déficit d'attention, une amplification de la réponse à la nouveauté, une tendance à l'augmentation du stockage alimentaire et des réponses altérées aux effets d'agonistes de la dopamine. En effet, l'hyperactivité motrice et la réponse accrue aux agonistes dopaminergiques suggèrent que l'élevage en isolement influence ces mécanismes dopaminergiques centraux. Ils ont également voulu connaître le rôle des conditions d'élevage sur les niveaux de dopamine, en séparant les rats en deux groupes en fonction du support de la cage dans laquelle ils sont élevés : une grille ou un support de sciures.

Les auteurs ont donc mesuré les concentrations de dopamine et sérotonine ainsi que leurs métabolites principaux au sein d'un circuit particulier comprenant l'hippocampe, certaines voies efférentes se projetant à travers les cortex cingulaire antérieur et infralimbique, le noyau accumbens, le noyau dorsolatéral caudé, l'amygdale et le cortex entorhinal.

Ils ont constaté que l'isolement des rats génère une augmentation du turnover de la dopamine basale dans le complexe amygdaloïde, une diminution du turnover de la dopamine dans la partie infralimbique du cortex préfrontal médial, et enfin une diminution du turnover de la sérotonine dans le noyau accumbens.

Comment expliquer ces modifications de dopamine dans certaines régions spécifiques cérébrales ?

L'augmentation du turnover de dopamine dans le complexe amygdaloïde peut être reliée à une situation de stress, dû à la fois à l'isolement et à la présence de grilles en support. Cette augmentation du turnover est associée à une diminution des niveaux de dopamine, due à une augmentation du catabolisme de cette dernière. Nous reverrons les effets du stress plus précisément dans le paragraphe suivant.

D'autre part, en ce qui concerne la modification dopaminergique dans le cortex préfrontal médial, les auteurs suggèrent un lien entre l'isolement social, le déficit d'attention, l'hyperactivité motrice et la réduction du turnover de la dopamine dans cette région corticale. Cette dernière pourrait en effet être un mécanisme médiateur entre l'isolement social et deux de ses effets comportementaux, l'hyperactivité locomotrice et le déficit d'attention.

Cette étude démontre donc l'influence de la richesse du milieu sur les mécanismes dopaminergiques, qui interviennent en tant que médiateurs de différents troubles comportementaux induits par les conditions d'isolement.

D'autres auteurs ont également étudié les modifications des systèmes dopaminergique et sérotoninergique sous l'effet d'une manipulation néonatale chez le rat, avant et après la puberté (Papaioannou et al., 2002) ¹⁶³.

Les manipulations précoces produisent des changements dépendants du sexe dans la concentration et le turnover des monoamines, selon les aires cérébrales.

Dans le cerveau pré pubertaire, les effets de la manipulation se manifestent sur le turnover de la dopamine chez les femelles (augmentation), particulièrement dans l'hypothalamus, et sur le niveau et le turnover de la sérotonine chez les mâles et femelles (augmentation du niveau et diminution du turnover).

Dans le cerveau post pubertaire, ces changements en sérotonine sont abolis, mais l'augmentation du turnover de dopamine dans l'hypothalamus est maintenu.

Ainsi, les facteurs environnementaux précoces, tels que la manipulation de l'animal, génèrent des altérations des systèmes dopaminergique et sérotoninergique, tous deux impliqués dans les mécanismes cognitifs, comportementaux, émotionnels, et dont la dérégulation est à l'origine de psychoses chez l'homme.

Enfin, l'innervation dopaminergique a été étudiée chez la gerbille (Lehmann, et al., 2002)¹⁶⁴.

Les auteurs ont placé des animaux dans des conditions EC ou IC ; à P90, les fibres ont été marquées grâce à l'utilisation d'un anticorps des transporteurs de la dopamine.

Ils ont ainsi mis en évidence que les conditions d'environnement restreintes produisent une diminution de la maturation de l'innervation dopaminergique, provoquant une réduction de 9% de la densité des fibres adultes.

La sérotonine, elle aussi, est soumise à l'influence de l'environnement. Comme on vient de le voir dans l'étude précédente, les conditions d'isolement peuvent générer une diminution du turnover de la sérotonine dans le noyau accumbens. De plus, comme pour la dopamine, la sérotonine pourrait être le médiateur des changements comportementaux induits par l'isolement.

Whitaker-Azmitia et al. (2000)¹⁶⁵ soulignent eux aussi que, lors des périodes critiques du développement, les niveaux de sérotonine peuvent être influencés par des privations variées, par exemple un déficit nutritionnel, ou par le stress.

Ils ont alors étudié la distribution des terminaux sérotonine dans l'hippocampe, chez des animaux vivant en isolement ou en groupe, afin d'identifier l'influence du milieu sur cette neurohormone, et de dégager l'intervention de la sérotonine dans les modifications comportementales dues à l'environnement. En émettant l'hypothèse que les altérations structurales cérébrales qui sous tendaient les modifications comportementales pouvaient être reliées à la sérotonine, les auteurs ont alors voulu connaître le lien entre les modifications dendritiques et les niveaux de sérotonine.

L'hippocampe a été choisi pour l'étude car il s'agit d'un site de grande plasticité pour le système sérotoninergique, et, de plus, il s'agit d'une structure très impliquée dans les mécanismes cognitifs de mémoire et apprentissage, qui représentent des processus altérés chez des rats placés en isolement.,

Ils ont pour cela utilisé deux anticorps : un vis-à-vis d'un transporteur de la sérotonine, et un vis-à-vis d'une protéine associée aux microtubules présente dans les dendrites.

Chez les animaux vivant en groupe, les terminaux sérotonine identifiés par l'anticorps sont présents en nombre important dans les régions CA de l'hippocampe.

Chez les animaux vivant en isolement, le nombre de terminaux sérotonine est bien inférieur dans tous les champs CA, mais sans différence dans le gyrus dentelé.

Au niveau des dendrites, on retrouve un déficit similaire chez les animaux isolés, dans les mêmes régions concernées par la perte de terminaux sérotonine.

Les résultats mettent donc en évidence que les conditions d'isolement précoce causent des changements sélectifs des régions cérébrales dans l'innervation sérotoninergique de l'hippocampe ; ce résultat semble validé par d'autres auteurs qui constatent également des modifications des niveaux de sérotonine chez des animaux élevés en isolement.

De plus, une altération dendritique quantitative et qualitative est présente dans les régions où la densité de terminaux sérotonine est modifiée (régions CA de l'hippocampe), suggérant un lien entre les deux facteurs ; si l'on considère le rôle de la sérotonine dans le développement et le maintien dendritique, on peut supposer que ce déficit en sérotonine explique la perte de dendrites et la modification de la morphologie dendritique ¹⁶⁵.

Ainsi, les conditions de privation du milieu influencent les niveaux d'innervation sérotoninergique, et ces modifications de l'innervation en sérotonine et de la morphologie dendritique pourraient être la base structurale de nombreux déficits comportementaux observés chez les rats isolés, comme nous le reverrons plus loin.

Les conditions environnementales sont également susceptibles d'influencer les mécanismes cholinergiques. Huerta et Lisman (1993) ¹⁶⁶ démontrent à la fois l'influence du milieu sur les mécanismes cholinergiques et le rôle de ces mécanismes cholinergiques dans la plasticité synaptique qui sous tend la mémorisation.

L'un des rôles des neurones cholinergiques est d'induire dans l'hippocampe une activité oscillatoire appelée theta rythme, qui intervient durant les périodes d'apprentissage. Pour étudier les effets de cette oscillation sur la plasticité synaptique, les auteurs ont utilisé une agoniste cholinergique ; ils ont constaté que durant ce theta rythme, les synapses sont à un stade de haute plasticité et peuvent être modifiées par des stimulations qui seraient, à une autre période, inefficaces ; de plus, cette plasticité maximale dépend du moment où les stimuli interviennent dans cette activité oscillatoire ¹⁶⁶.

Leurs résultats suggèrent ainsi que les systèmes cholinergiques peuvent affecter les processus mnésiques par l'intermédiaire de ce rythme oscillatoire durant lequel les synapses, hautement plastiques, sont modifiées par de nombreux stimuli.

Enfin, Naka et al. (2002) ¹⁶⁷ démontrent qu'un environnement enrichi augmente la concentration de noradrénaline dans le cerveau de certains Rongeurs. En effet, chez des souris exposées à un milieu riche en stimuli pendant 40 jours, la concentration de noradrénaline est significativement augmentée dans le cortex pariétal, occipital et temporal, le cervelet et le pons/moelle allongée.

Ainsi, de nombreuses études s'accordent sur la présence de modifications neuroendocriniennes dues à des altérations du degré d'enrichissement du milieu. Examinons à présent le rôle du stress dans les modifications endocriniennes et son interférence avec l'influence du milieu sur les différents mécanismes neurohormonaux.

b) Influence du stress

Il est en effet fortement probable que le stress et la privation sensorielle soient deux facteurs indissociables ; il nous faut donc nécessairement examiner l'influence du stress sur l'organisme afin d'expliquer les effets directs de la privation et les effets secondaires au stress.

-) Rôle du stress sur les systèmes endocriniens

Heidbeder et al. (2000) ¹⁶² ont souligné l'intervention de ce facteur stress en étudiant de façon concomitante les effets d'une privation sociale et les effets de deux conditions d'élevage (sur grille ou sur sciure de bois).

La diminution des niveaux de dopamine dans le complexe amygdaloïde, comme on l'a vu dans le paragraphe précédent, peut résulter du stress occasionné à la fois par l'isolement et les grilles. En effet, plusieurs faits renforcent cette hypothèse : l'amygdale est une structure impliquée dans la régulation des comportements induits par la peur ; de plus, le complexe amygdaloïde a un rôle clef dans les réponses neuroendocriniennes et cardiovasculaires au stress ; l'activation du système dopamine amygdaloïde intervient pendant l'acquisition et l'expression de la peur conditionnée ; enfin, l'amplitude de la réponse dopamine au stress modéré provoqué par une manipulation est significativement supérieure dans l'amygdale, par rapport au noyau accumbens et au cortex préfrontal médial.

Toutes ces données suggèrent que l'augmentation du turnover de la dopamine dans l'amygdale des rats élevés en isolement et dans des cages dont le support est une grille pourrait être un index de stress chronique ¹⁶².

De plus, les niveaux de corticostérone plasmatiques sont augmentés chez les animaux élevés sur grilles, isolés ou groupés. Plus précisément, les auteurs rapportent une corrélation positive entre les niveaux de dopamine dans le noyau accumbens et les niveaux plasmatiques de corticostérone des rats élevés sur grille ¹⁶².

Il semblerait donc que plus les niveaux plasmatiques de corticostérone sous l'effet d'un stress sont hauts, plus les concentrations en dopamine dans le noyau accumbens sont élevées ¹⁶².

Il est en effet prouvé que la dopamine joue un rôle dans la libération d'ACTH et la synthèse de cortisol.

La diminution du turnover de la dopamine dans le cortex préfrontal médial des animaux isolés élevés sur grille suggère là aussi la présence d'un stress : l'élevage des rats sur grilles représente un stress chronique qui provoque une augmentation de l'activité de la dopamine dans le cortex préfrontal médial.

Ainsi, l'élevage des rats sur grille génère un stress chronique responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone, d'une augmentation du turnover de la dopamine dans l'amygdale, d'une diminution du turnover de la dopamine dans le cortex préfrontal médial et d'une augmentation de l'activité dopamine dans le noyau accumbens ¹⁶².

De plus, le stress agit également sur la norépinephrine (NE) et la sérotonine : un stress restreint augmente les niveaux cérébraux de NE et de 5-hydroxytryptamine.

Papaioannou et al. (2002) ¹⁶³ ont également étudié l'influence de la manipulation néonatale après avoir soumis les animaux à un stress de courte ou de longue durée.

Ils constatent qu'après l'exposition à un stress court, les effets de la manipulation se manifestent sur les niveaux et le turnover de la dopamine (diminution du niveau chez les femelles, diminution du turnover chez les mâles et femelles), ainsi que sur les niveaux de la sérotonine (augmentation dans l'hypothalamus).

Après l'exposition à un stress prolongé, la manipulation n'a pas d'effet sur le système sérotoninergique, mais diminue le turnover de la dopamine chez les femelles.

On peut donc conclure que l'exposition à un stress de courte ou longue durée provoque des changements des systèmes dopaminergique et sérotoninergique, également affectés par les facteurs environnementaux autres (manipulation).

Une autre étude de Teather et al. (2002) ¹⁶⁸ souligne que les rats placés en conditions de stimulations restreintes possèdent des niveaux plasmatiques de corticostérone supérieurs à ceux des animaux élevés en milieu enrichi.

De plus, plusieurs études chez le rat ont montré que lors de carence maternelle durant la période post natale, le fonctionnement de l'axe hypothalamo hypophysaire est perturbé durablement. Par exemple, Sutanto et al. (1996) ¹⁶⁹ décrivent les effets d'une carence maternelle de 24 heures durant la période post natale : la privation est réalisée à P3 et une injection d'ACTH est administrée à la fin de cette période. Le taux de récepteurs aux corticoïdes est alors mesuré au niveau de l'hippocampe.

On constate une influence différente des récepteurs par les manipulations précoces selon le sexe : mâle (diminution du nombre de récepteurs) ou femelle (augmentation du nombre) ; la manipulation précoce par la mère influence donc le système des récepteurs aux corticoïdes de façon différente selon le sexe, et ces effets pourraient influencer les fonctionnements endocriniens chez l'adulte.

Knuth et Etgen (2005) ¹⁷⁰, enfin, ont démontré le rôle de l'isolement de jeunes rats sur les niveaux hormonaux et comportementaux, en particulier une augmentation des concentrations de corticostérone chez de jeunes animaux isolés de P2 à P8, accompagnée d'une augmentation de la concentration plasmatique d'ACTH.

Les auteurs concluent que le stress généré par l'isolement des nouveaux-nés stimule l'axe HPA.

Toutes ces études démontrent donc que les conditions environnementales appauvries et le stress sont deux facteurs qui interfèrent en agissant sur les différents systèmes endocriniens (neurohormones et HPA...).

-) Rôle du stress dans les altérations comportementales et cognitives

D'autres études soulignent le rôle de du stress dans les altérations comportementales et cognitives.

En effet, une forte production d'ACTH lors de stress excessif pendant les premiers jours de vie est corrélée à une diminution des capacités d'apprentissage : les niveaux de cortisolémie altèrent l'attention sélective et le traitement de l'information en altérant les capacités discriminatives de l'animal, et perturbent alors les performances cognitives et comportementales ¹⁷⁰.

Kofman (2002) ¹⁷¹ apporte des précisions sur le rôle du stress prénatal, qui affecte le développement hormonal et comportemental de la descendance. Chez les rongeurs et les primates, le stress prénatal altère la réactivité de l'axe HPA, les niveaux et la distribution des neurotransmetteurs (norépinephrine, dopamine, sérotonine, acétylcholine), et modifie les structures limbiques clefs. Cette atteinte endocrinienne se répercute sur l'apprentissage, l'anxiété et le comportement social.

De plus, une augmentation d'activité sérotoninergique génère de l'anxiété et une émotionnalité élevée ¹⁶⁵.

Ainsi, l'augmentation des niveaux de corticostéroïdes génère un certain degré d'anxiété chez l'animal, soit directement par l'action du stress présent dans l'environnement, soit indirectement par l'action des neurohormones altérées par le stress.

On peut émettre l'hypothèse, pour expliquer ces résultats, que l'ACTH a un rôle au cours de la période de socialisation : l'ACTH agirait sur la corticosurrénale pour induire une production de cortisol qui agit sur les cellules immunitaires, produit une rétroaction sur le SNC et perturbe différents systèmes de neurotransmetteurs.

Les dysendocrinies induites par cette augmentation de la sécrétion d'ACTH génèrent ainsi des modifications comportementales et cognitives (Guyton, 1991)¹⁸¹.

On peut donner une autre explication des modifications comportementales dues à l'ACTH : l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) sous l'effet du stress et l'augmentation de la concentration en corticostéroïdes consécutive peuvent altérer les neurones de l'hippocampe ; l'atteinte de cette aire cérébrale, capitale dans les processus cognitifs et comportementaux, peut alors expliquer certains désordres d'apprentissage et comportementaux¹⁸¹.

On a donc de nombreuses preuves que les conditions environnementales de privation précoce et le stress agissent sur les différents systèmes endocriniens en modifiant le niveau de certaines hormones (dopamine, ACTH, cortisol) responsables de modifications comportementales et cognitives.

B/ Régulation de la transmission nerveuse

Cette fonction de modulation de la transmission est tout à fait essentielle à la plasticité synaptique, c'est-à-dire à l'adaptation de la force et de l'efficacité synaptiques aux contraintes de l'environnement et aux différents stimuli présents.

Cette régulation de la transmission nerveuse repose en partie sur le mécanisme de LTP/LTD que nous avons évoqué auparavant.

Il s'agit d'un mécanisme basé sur la régulation de la quantité de neurotransmetteur et sur la modulation du flux calcique, ainsi que, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, sur une régulation génique et protéique, en fonction de l'activité neuronale ; au final, elle aboutit à des changements structuraux et chimiques de la synapse permettant le renforcement des synapses stimulées et l'affaiblissement des synapses inactivées, donc la sélection des synapses en fonction des stimuli disponibles.

Voyons donc plus précisément de quelle façon est régulée la transmission nerveuse.

a) Régulation de la libération des neurotransmetteurs

Le neurotransmetteur exciteur essentiel est le glutamate, et le neurotransmetteur inhibiteur principal est le GABA.

Lors d'une stimulation importante des récepteurs sensoriels par des signaux environnementaux, l'activité neuronale pré synaptique est augmentée et permet un renforcement persistant de la force des synapses à l'origine de la construction d'un réseau neuronal précis. Cette modulation de l'efficacité synaptique en fonction de l'activité électrique repose sur la libération du glutamate.

Cette libération du glutamate dépend donc de l'intensité de l'activation neuronale, c'est-à-dire de la fréquence de la stimulation électrique pré synaptique. Lorsque cette fréquence est élevée, le glutamate libéré se fixe sur les récepteurs post synaptiques et provoque une dépolarisation post synaptique augmentée, suivie d'une augmentation d'amplitude de la réponse globale post synaptique, en particulier par l'activation génique et la synthèse protéique que nous verrons plus loin ³².

La libération du glutamate dépend également d'un messager rétrograde post synaptique (NO) qui augmenterait la libération de ce neurotransmetteur pour renforcer l'amplification de la réponse post synaptique.

L'augmentation d'amplitude du potentiel post synaptique exciteur (PPSE) dépend donc directement de la quantité de glutamate libérée par les neurones pré synaptiques, elle-même dépendante de l'activation neuronale pré synaptique et du messager post synaptique ³².

Cette capacité des synapses à augmenter la quantité de glutamate libéré est observée lors d'un apprentissage associatif ou spatial chez le rat. Ce renforcement synaptique sous l'influence des stimuli externes joue donc un rôle dans la sélection des réseaux neuronaux lors des mécanismes cognitifs, comme nous le reverrons plus loin.

On peut également obtenir le phénomène inverse, si la stimulation neuronale est à basse fréquence : on observe alors une diminution de la libération de glutamate, un affaiblissement de la transmission et une mise sous silence de la synapse.

D'autre part, l'environnement influence la transmission inhibitrice. L'étude de Gaiarsa et al. (2002) ¹⁵⁰ démontre la régulation de la libération de GABA sous l'influence de l'activité électrique, entraînant des modifications d'efficacité synaptique, sur le même modèle que pour le glutamate.

De plus, comme on l'a vu dans le cortex visuel, l'équilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs doit être précis pour permettre un certain degré de plasticité. Un déséquilibre de la balance dans l'un de deux sens interrompt la plasticité neuronale et la modification des réseaux par les stimuli sensoriels.

La libération des neurotransmetteurs principaux est donc régulée par les stimuli environnementaux, par l'intermédiaire de l'activité électrique neuronale.

b) Régulation du flux calcique

Les modifications quantitatives de neurotransmetteur ne sont pas les seuls facteurs de modulation de la transmission nerveuse.

En effet, suite à une stimulation pré synaptique à haute fréquence, la fixation de glutamate sur les NMDAr précède une entrée massive d'ions Ca dans la cellule post synaptique, responsable du déclenchement d'une cascade de réactions qui aboutit à l'amplification de la réponse et à de nombreux changements structuraux de la synapse³².

Ce flux calcique est un élément essentiel de la transmission nerveuse, et il dépend de l'activation neuronale : il existe en effet un seuil que cette activation doit dépasser pour être efficace, qui correspond au seuil d'excitation des canaux calciques voltage dépendants, permettant l'entrée du flux calcique dans la cellule post synaptique et le déroulement de la cascade moléculaire. Ces ions Ca déclenchent l'activation d'un ensemble de protéines kinases, actrices de la transmission des signaux intracellulaires, et génèrent l'amplification de la sensibilité des récepteurs au glutamate ainsi que l'activation de la machinerie génique³².

L'intensité de la stimulation neuronale électrique détermine donc à la fois la quantité de neurotransmetteur libéré et le flux calcique dans la cellule post synaptique, deux éléments clefs du renforcement synaptique au cours du mécanisme de LTP.

Ainsi, l'environnement est susceptible d'agir sur le système hormonal et sur la neurotransmission. La dérégulation combinée de ces hormones et neurotransmetteurs génère des changements structuraux de l'amygdale et de l'hippocampe (branchements dendritiques, prolifération cellulaire, remodelage synaptique), deux structures impliquées dans la cognition, l'émotion et le comportement, et justifie les effets cognitifs et comportementaux directement observables de conditions environnementales précoces appauvries.

En effet, une mauvaise régulation hormonale et un déséquilibre chimique de la neurotransmission altèrent l'interprétation des stimuli, les influences extérieures, et la réponse hormonale et comportementale à une situation de stress. Ces médiateurs, normalement impliqués dans les mécanismes d'adaptation, peuvent donc également générer des dommages lors d'une activation excessive ou d'une dérégulation. (McEwen, 2003)¹⁷².

3. Activation génique, transcription et expression protéique

A/ Activation génique

Il existe deux catégories de gènes activés par les stimulations du milieu : les gènes précoces et les gènes tardifs.

Comme leur nom l'indique, les gènes précoces sont les premiers activés, au cours de la LTP, non pas directement par l'activation neuronale, mais indirectement par la cascade moléculaire déclenchée par le flux calcique. C'est en fait une augmentation de l'amplitude du potentiel post synaptique excitateur de la membrane post synaptique par rapport au potentiel de base de la synapse qui provoque cette activation génique³².

Leur expression est dépendante des conditions d'enrichissement du milieu, comme le montrent Pinaud et al. (2001)¹⁷³.

Ils soulignent le rôle des gènes précoces dans les changements morphologiques dépendants des conditions de stimulation du milieu : des animaux exposés 1 heure par jour, pendant 3 semaines, à un environnement enrichi montrent une augmentation marquée de l'ARNm des gènes précoces, par rapport à un environnement standard, et cet effet est maximal dans les couches corticales III et V, mais également apparent dans les régions CA1, CA3 et gyrus dentelé de l'hippocampe.

De plus, ces gènes sont impliqués dans les fonctions mnésiques cérébrales. L'expression de ces gènes précoces augmente dans l'hippocampe lors de l'apprentissage d'une tâche de mémoire spatiale : ces gènes participent donc au processus cognitif¹⁷³.

Par exemple chez le rat, on peut citer le gène *zif268* présente dans le gyrus dentelé de l'hippocampe, gène précoce activé lors de la PLT ou de certains apprentissages.

Les recherches sur des souris transgéniques chez lesquelles le gène *zif268* est inactivé ont montré que ce gène est essentiel au maintien de la plasticité synaptique et à la consolidation mnésique. Les analyses électrophysiologiques des circuits de l'hippocampe de ces souris démontrent que lorsque ces gènes ne sont pas fonctionnels, la plasticité synaptique peut être induite mais ne peut pas être maintenue au-delà de quelques heures.

Au niveau comportemental, ces données correspondent à une incapacité à retenir les informations au-delà de quelques heures dans les tâches de mémorisation spatiale, de reconnaissance d'objets ou de tests de mémoire olfactive, même si la capacité à mémoriser est présente. Ces souris ont donc une mémoire à court terme normale mais ne peuvent former des souvenirs à long terme : il y a donc un déficit dans le passage de la phase d'induction de la PLT à la phase de maintien³².

Les produits de ces gènes permettent de consolider les synapses modifiées au cours de la phase d'initiation de la LTP, en stabilisant les changements synaptiques par la synthèse de nouvelles protéines. L'activation de ces gènes précoces est une étape clef du passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme : il s'agit d'une consolidation des traces mnésiques sélectionnées par les étapes précédentes.

En plus de commander la synthèse de nombreuses protéines structurales et fonctionnelles, que nous verrons dans le paragraphe suivant, ces gènes agissent comme des commutateurs moléculaires contrôlant l'expression des gènes tardifs.

Les gènes tardifs commandent la synthèse des protéines effectrices assurant la stabilisation des changements synaptiques et la formation de nouveaux contacts synaptiques (Cf. paragraphe suivant).

Ainsi, les stimulations environnementales atteignent les activités géniques afin de moduler l'expression des protéines selon les contraintes du milieu.

B/ Facteurs de transcription et expression protéique

On vient de voir que les manipulations environnementales influencent de nombreux facteurs, structuraux et fonctionnels, de l'organisme, tels que les données anatomiques et morphologiques neuronales et cérébrales, mais aussi la transmission nerveuse par la dynamique des neurotransmetteurs et la sélection synaptique.

A la base de tous ces changements se trouvent les expressions de protéines clefs, que nous allons voir un peu plus en détail, qui représentent un substrat anatomique aux anomalies comportementales résultant de privations environnementales.

En ce qui concerne la transcription, il semble qu'elle soit elle aussi modifiée par le milieu.

Plusieurs auteurs ont évalué la concentration tissulaire en acides nucléiques et en protéines dans différentes régions cérébrales, et il a en particulier été montré que la fonction métabolique intense des cellules nerveuses d'un rat placé dans un milieu enrichi s'accompagne d'une augmentation du rapport RNA/DNA, c'est-à-dire une stimulation de l'activité de transcription des cellules (Rosenzweig, 2003) ¹¹⁵.

En condition de privation environnementale, cette valeur augmente légèrement au début, puis diminue de façon significative dans toutes les structures nerveuses étudiées (néocortex, hippocampe, cervelet, tronc cérébral) ¹¹⁵.

En ce qui concerne l'expression protéique, on peut tout d'abord citer les produits des gènes précoces et tardifs exprimés lors de vagues successives au cours de l'induction et du maintien de la LTP. Parmi ces produits se trouvent des protéines à la fois structurales et fonctionnelles impliquées dans l'amplification de la réponse post synaptique à la suite d'une activation pré synaptique intense, et dans le renforcement de la synapse.

Les vagues d'expression des gènes précoces et tardifs génèrent donc des composants structuraux pour la formation de nouvelles synapses, mais aussi des récepteurs membranaires, kinases, autres enzymes, facteurs de croissance et molécules d'adhésion qui permettent le changement de forme et taille synaptiques, l'augmentation des surfaces de contact synaptique, et la transformation des synapses silencieuses en synapses actives.

Il faut également citer la syntaxine, molécule essentielle dans la propagation de la plasticité au sein des réseaux neuronaux, et responsable d'une libération accrue de glutamate ³².

D'autres protéines synaptiques et structurales, impliquées dans la croissance des neurites, dans la survie cellulaire et dans la synaptogenèse, sont de la même façon affectées par les facteurs environnementaux.

C'est le cas par exemple du neurofilament 70, de la « amyloid precursor protein » et du « platelet-activating factor receptor », qui augmentent de façon spécifique aux régions cérébrales chez les animaux placés dans un environnement enrichi, par rapport aux animaux issus d'un milieu appauvri (Teather et al., 2002) ¹⁶⁸.

Ces protéines sont un indicateur des altérations des synapses et de la survie cellulaire sous l'influence de l'environnement, et ces différences de concentrations protéiques s'accompagnent chez les animaux EC de meilleures performances pour certains comportements dépendants de l'hippocampe (test d'attention sélective, labyrinthe) ¹⁶⁸.

De la même façon, Siegel et al. (1993) ¹⁷⁴ ont identifié une protéine présente dans l'hippocampe fortement influencée par les conditions environnementales, en particulier la privation sociale chez les singes rhésus.

Ces auteurs ont noté qu'un neurofilament particulier était modifié au cours des maladies dégénératives du système nerveux. Ils ont alors, à l'aide d'un anticorps dirigé sur cette protéine, identifié la quantité et la nature de cette dernière au cours d'une privation sociale.

Leurs résultats montrent une augmentation de la quantité de ce neurofilament sous sa forme non phosphorylée, dans le gyrus dentelé des singes privés, par rapport aux animaux contrôles. Cette donnée suggère qu'une privation environnementale précoce est susceptible de modifier la quantité de cette protéine sous une forme particulière : certaines sous populations neuronales spécifiques, responsables de comportements complexes, peuvent donc être modifiées par le degré de stimulation du milieu ¹⁷⁴.

Rampon et al. (2000) ¹⁷⁵ résumant l'ensemble de la question en faisant l'inventaire des gènes dont l'expression est modifiée par l'enrichissement du milieu ; ces auteurs ont en effet voulu identifier les mécanismes moléculaires des effets de l'environnement sur les changements structuraux cérébraux à l'origine de l'amélioration des performances cognitives.

Ils ont pour cela analysé les changements d'expression génique dans le cortex de souris après une exposition à un environnement enrichi pour des durées variables (de 3h à 14 jours).

Les gènes dont l'expression est modifiée rapidement sont des gènes majoritairement impliqués dans la synthèse et le traitement de macromolécules, incluant les facteurs de transcription, et les enzymes intervenant dans l'ADN, l'ARN et les protéines.

On trouve également des gènes codant pour des protéines protéolytiques intervenant dans l'apoptose, et des gènes impliqués dans la formation de nouvelles synapses, et dans la réorganisation et le renforcement des synapses existantes.

Enfin, un certain nombre de gènes dont le produit est associé à l'excitabilité neuronale voient leur expression modifiée par les conditions d'enrichissement.

Les changements plus tardifs concernent des facteurs intervenant dans les voies cAMP (essentielle à LTP et la mémorisation), mais surtout un certain nombre de protéines associées à la fonction des NMDAr (PSD-95 par exemple), et à la cascade d'événements à l'origine de la LTP. Enfin, l'enrichissement altère les niveaux d'ARNm des gènes associés aux changements structuraux qui interviennent lors de croissance neuronale.

En conclusion, ces auteurs démontrent, eux aussi, que les gènes modifiés par les conditions environnementales codent pour des protéines impliquées dans la *structure neuronale*, la *transmission et la morphologie synaptiques*, et, d'une manière plus générale, la plasticité. Certains interviennent dans les processus cognitifs de mémorisation ou apprentissage, d'autres dans les déficits mnésiques relatifs à l'âge.

Une autre catégorie de protéines essentielles à la plasticité synaptique et modulée par l'activité électrique correspond aux facteurs trophiques.

Il a été montré que l'élevage en milieu complexe augmente l'expression de nombreux facteurs trophiques, tels que les neurotrophines (NGF, BDNF) (Thoenen, 1995) ¹⁷⁶.

La libération locale de ces molécules semble être la base du mécanisme moléculaire impliqué dans la conversion des patrons d'activité en synaptogenèse et modification synaptique ; il s'agit de molécules jouant le rôle de signaux rétrogrades dans le remodelage synaptique dépendant de l'expérience du système nerveux des Mammifères ¹⁷⁶.

Les groupes de neurones post synaptiques activés de façon coordonnée libèrent ces facteurs de croissance, et seuls les axones collatéraux des neurones dont le corps cellulaire a aussi été activé sont capables de répondre aux effets des neurotrophines sur la croissance synaptique ¹⁷⁶.

En plus de leurs effets sur la synaptogenèse, ces molécules peuvent moduler la force synaptique, en particulier le NGF par l'intermédiaire du système cholinergique, et contrôler la croissance dendritique des cellules post synaptiques, en particulier le BDNF. En fait, les axones pourraient entrer en compétition pour ces neurotrophines, et la capacité de ces dernières à être libérées par les cellules post synaptiques, ou la possibilité pour les terminaux pré synaptiques de répondre à leur présence, seraient régulées par l'activité neuronale ¹⁷⁶.

Walsh (1980) ¹⁵⁹ souligne que les précurseurs protéiques montrent une grande variété de patrons temporels et régionaux. En général, pour la majorité des substances, les réponses ont une spécificité de période et de région, les effets les plus marqués se trouvant le plus souvent dans le cortex occipital.

Nous venons de voir que l'enrichissement du milieu conduit à l'augmentation de la quantité et de l'expression des ARN chez le rat, l'augmentation du ratio ARN/ADN, du taux de synthèse protéique et de la quantité de protéines corticales.

Cette modulation de la quantité et de la nature des protéines constitutives et fonctionnelles est en relation avec la modulation de la neurotransmission comme bases des mécanismes cognitifs et de la sélection des circuits neuronaux adéquats. On a en effet vu que, sur le modèle de la LTP chez les mammifères, la synthèse protéique est requise pour la mise en mémoire à long terme.

On a donc un enchaînement d'évènements, tous dépendants du degré de stimulation répercuté sur l'activité électrique neuronale, permettant la régulation par l'environnement de la transmission nerveuse, de l'activation génique et de la synthèse protéique, aboutissant à des changements structuraux et chimiques synaptiques, bases de l'adaptation des circuits nerveux aux contraintes du milieu et de la formation de traces mnésiques nécessaires à la mémorisation.

La large gamme de paramètres sensibles à l'environnement constitue la base du fonctionnement adaptatif de la physiologie et chimie nerveuses. Mais quelles sont précisément les conséquences de ces modifications qualitatives et quantitatives, structurales et fonctionnelles, des réseaux neuronaux sur les grandes fonctions cérébrales ?

IV) La privation sensorielle globale et ses conséquences cognitives et comportementales

1) Conséquences cognitives

Depuis que Hebb (1949) ¹⁷⁷ a rapporté qu'un groupe de rats élevés à la maison en tant qu'animaux domestiques réussissait mieux à sortir d'un labyrinthe que des rats élevés en cage, de nombreuses études, que nous allons détailler, ont comparé les effets d'environnements enrichi ou appauvri sur l'apprentissage et la résolution d'un labyrinthe. Elles ont toutes abouti au fait, concordant avec l'observation de Hebb, que les capacités de résolution d'un problème des groupes placés dans un milieu enrichi sont bien supérieures, à maturité, à celles de leurs homologues privés de stimuli et de contacts sociaux.

Mais quels sont les mécanismes d'action des conditions environnementales sur les mécanismes cognitifs ?

Nous avons démontré, dans les paragraphes précédents, l'influence des conditions environnementales sur les structures cérébrales et neuronales, sur la transmission nerveuse et l'efficacité synaptique et sur certains systèmes endocriniens. Voyons à présent le rôle de ces différents facteurs dans l'apprentissage, afin de déterminer l'influence d'une privation environnementale sur les capacités cognitives.

1. Démonstration du rôle de l'environnement sur les processus cognitifs

Gardner et al. (1975)¹⁷⁸ ont étudié ce rôle de l'environnement sur les performances d'apprentissage chez des rats isolés et/ou privés de stimuli sensoriels.

Ils ont défini quatre groupes : les animaux recevant de nombreux stimuli sensoriels et contacts sociaux (PE-SE), ceux privés de stimuli à la fois sensoriels et sociaux (PI-SI), et les intermédiaires (absence de contacts sociaux et présence de stimuli sensoriels, PE-SI et absence de stimuli sensoriels et présence de contacts sociaux, PI-SE). Les conditions PE-SE correspondent à l'élevage des rats ensemble dans deux grandes cages contenant des labyrinthes, des bacs à sable, des ballons, des miroirs, des rampes et autres jouets, changés ou bougés tous les trois jours, et une guirlande de lumières clignotantes sur les côtés de la cage (Cf. Fig. 43A). Les conditions PI-SI correspondent à l'élevage de rats isolés dans des cages individuelles, plongées dans l'obscurité et protégées du bruit par un matériel isolant.

Les rats sont placés sur une plate forme et le laps de temps passé sur cette dernière, appelé latence, est mesuré ; lorsqu'ils descendent, ils reçoivent un choc électrique, et doivent donc apprendre à rester un maximum de temps sur la plate forme pour éviter la décharge. Chaque animal reçoit un entraînement pendant 5 jours, et la mesure se réalise 36 heures après.

A/ Environnement et apprentissage

Au cours des essais, on ne trouve aucune différence significative de latences entre les différents groupes (Cf. Fig. 43B). En revanche, après les entraînements, la mesure de ces mêmes latences permet de définir la rétention de l'information acquise au cours des essais (Cf. Fig. 43C).

Il apparaît que les animaux issus des groupes enrichis sur le plan social possèdent une rétention maximale de l'apprentissage (180 secondes de latence pour les PE-SE et PI-SE), alors que les animaux privés socialement montrent des rétentions très inférieures. Pour ce test, on a donc un effet significatif de l'environnement social et un effet significatif de l'environnement sensoriel.

Ces résultats montrent donc un effet marqué de l'environnement sur les capacités d'apprentissage.

Les privations sensorielle et sociale ont des effets très délétères sur l'apprentissage d'une tâche d'évitement passif, encore plus importants lorsqu'elles sont combinées, comme le montrent les latences très basses du groupe PI-SI.

Comparées aux scores enregistrés au cours de l'entraînement (Cf. Fig. 43B), ces données révèlent un apprentissage très faible, même si ces animaux semblent capables de réaliser un semblant de processus d'apprentissage.

Cette tâche d'évitement est une tâche simple, et il est généralement admis que l'enrichissement/appauvrissement environnementaux affectent d'avantage ce genre de tâches, plutôt que les tâches comportementales complexes ; cette étude semble donc en accord avec les données précédentes qui relatent que les tâches inhibitrices d'évitement sont relativement sensibles aux effets de l'environnement.

B/ Environnement et consolidation des traces mnésiques

Les mêmes auteurs ont voulu étudier les répercussions d'un agent amnésiant sur les différents groupes, afin d'identifier la cause du déficit d'apprentissage chez les animaux privés, et de qualifier plus précisément les effets du milieu sur le processus de mémorisation.

Pour cela, ils ont répété la procédure de l'expérience précédente, en administrant un choc électrique convulsif (ECS) après chaque décharge administrée à la descente de l'animal, au cours de l'entraînement, afin de provoquer une amnésie chez les animaux. L'intervalle entre les essais et l'ECS est variable (0,5 sec, 10 sec, 60 sec).

Comme pour l'expérience précédente, il n'y a pas de différence significative entre les animaux des 4 groupes lors des essais ; en revanche, l'analyse de la rétention de l'information révèle un effet de l'intervalle entraînement-ECS (avec une rétention directement proportionnelle à la durée de l'intervalle), un effet de l'environnement social, et une interaction significative entre les effets sociaux et sensoriels.

Les groupes PE-SE et PI-SE montrent un gradient standard d'amnésie rétrograde, avec une meilleure rétention pour un intervalle entraînement-ECS de 60 secondes que pour un intervalle de 10 secondes ; en revanche, les groupes socialement appauvris ne montrent aucune différence pour des intervalles différents, c'est-à-dire que pour ces animaux, les effets amnésiants de l'ECS sont aussi marqués à 60 secondes après les essais qu'à 10 secondes, suggérant ainsi un ralentissement du processus de consolidation de la mémoire.

Ainsi, on obtient des précisions sur le mécanisme d'action de l'environnement : il semble en effet que les animaux socialement appauvris consolident l'information plus lentement.

Le niveau plus élevé d'adaptation comportementale et les meilleures capacités de résolution d'une situation dont font preuve les animaux élevés dans un environnement enrichi peut donc s'expliquer, dans une certaine mesure, par une facilitation de la capacité à stocker ou retrouver les traces mnésiques.

Cette hypothèse de taux d'enregistrement et de stockage des informations supérieur est en accord avec les données de Greenough et al. (1972)¹⁷⁹, qui ont mis en évidence que la supériorité des animaux EC provenait de capacités plus développées pour le stockage des informations par la mémoire, en particulier une rapidité plus importante à analyser et enregistrer les nouvelles données.

C/ Environnement et comportement exploratoire

Enfin, ces auteurs ont étudié le lien entre le comportement exploratoire et les performances des animaux ; en effet, certains auteurs ont suggéré que la meilleure capacité de résolution des animaux enrichis était due à un comportement exploratoire moins développé.

Les animaux ont donc été évalués sur leur comportement exploratoire après les tests précédents, et les résultats montrent que les groupes enrichis sur le plan sensoriel explorent significativement plus que les animaux privés sur le même plan.

Le facteur sensoriel représente le facteur de contribution majeur à la variation de ces scores d'activité, et le facteur social n'est pas significatif.

Ainsi, les meilleures performances de résolution des animaux enrichis socialement ne sont pas l'artefact d'une moindre exploration, et, comme l'avait montré Smith (1972)¹⁸⁰, il existe une indépendance complète entre le comportement exploratoire et la capacité à résoudre un problème.

De plus, l'enrichissement sensoriel entraîne une exploration plus importante.

D/ Conclusion

Il existe plusieurs explications possibles aux résultats de cette étude : le meilleur apprentissage des rats SE et le comportement exploratoire plus développé des rats PE peuvent s'expliquer en termes de transfert spécifique de l'expérience.

En clair, les rats SE grandissent au contact des autres, donc reçoivent des stimuli de punition et de récompense de la part de leurs congénères, et expérimentent de nombreuses opportunités d'apprentissage de situations d'évitement par ces renforcements positif ou négatif ; ainsi, ceci peut justifier le fait que ces animaux soient particulièrement performants pour l'apprentissage d'une tâche d'évitement passif.

De façon similaire, les rats PE ont accès à de nombreux jouets et stimuli visuels et auditifs, et ont de fortes opportunités d'exploration ; cet entraînement au comportement exploratoire à travers les objets stimulants peut se généraliser et expliquer leur capacité supérieure en matière d'exploration.

Une autre explication peut être avancée : ces meilleurs apprentissage et stockage des informations sous forme de traces mnésiques seraient basés sur la facilitation des mécanismes cérébraux qui sous tendent l'apprentissage et la mémoire. A cet égard, la relation établie entre l'appauvrissement du milieu et la sensibilité prolongée à l'interruption du processus de mémorisation pourrait reposer sur certaines altérations spécifiques de ces mécanismes cognitifs.

Il est en tout cas intéressant de noter que ce sont à la fois le facteur social et le facteur sensoriel qui interviennent dans l'apprentissage de la tâche d'évitement passif, mais qu'en revanche, seul le facteur social joue un rôle significatif dans l'interruption du processus de mémorisation chez des animaux soumis à un ECS, et seul le facteur sensoriel joue un rôle significatif dans l'augmentation du comportement exploratoire.

Ainsi, les effets d'environnements enrichis sur le plan social et sensoriel pourraient être qualitativement différents, bien que très dépendants, et pourraient dépendre de mécanismes séparés.

En conclusion de cette série d'études, on peut affirmer que des conditions environnementales appauvries, sur le plan social et sensoriel, altèrent de façon marquée l'apprentissage de certaines tâches et le comportement exploratoire.

Avant d'étudier par quels intermédiaires les conditions environnementales appauvries exercent leurs effets délétères sur l'apprentissage et la mémoire, voyons quelques définitions et précisions sur ces mécanismes cognitifs, qui vont nous permettre de mieux appréhender l'influence du milieu de vie.

2. Apprentissage et mémoire : définitions et classification

A/ Définitions

Il existe plusieurs définitions de l'apprentissage et de la mémoire, selon les domaines dans lesquels on se situe.

D'une manière générale, l'apprentissage désigne le procédé à l'origine d'une modification du comportement ; la mémoire représente notre capacité à se rappeler les expériences passées, et, plus précisément, représente la trace qui reste d'un apprentissage ; finalement, l'apprentissage représente l'acte ou la démarche consistant à ancrer une information dans la mémoire, et cette dernière en est le résultat ³².

D'un point de vue comportemental, l'apprentissage est une modification relativement permanente du comportement qui marque un gain de connaissance, de compréhension ou de compétence grâce aux souvenirs mémorisés.

Selon Thorpe (1963), l'apprentissage se définit selon trois points : il résulte en une modification du comportement de l'animal, ce changement est dû à l'expérience vécue, et il est bénéfique pour l'individu. En d'autres termes, l'expérience apprise permet à l'individu de se comporter d'une manière plus adaptée.

C'est un processus qui permet de conserver des informations acquises, des états affectifs et des impressions, capables d'influencer le comportement afin de l'améliorer en terme d'adaptation à une situation. La mémoire est le fruit de cet apprentissage, la trace concrète qui en est conservée dans les neurones.

D'un point de vue structural, l'apprentissage est la principale qualité du cerveau, c'est-à-dire la modification permanente de sa structure pour mieux refléter les expériences rencontrées ; ainsi, l'apprentissage correspond à l'encodage, première étape du processus de mémorisation. Son résultat, la mémoire, représente la sélection du réseau neuronal correspondant à l'enregistrement de l'information (Guyton, 1991) ¹⁸¹.

Ainsi, la base de tout processus mnésique repose sur la plasticité neuronale et cérébrale, comme nous allons le voir un peu plus loin.

B/ Caractéristiques et facteurs d'influence de la mémoire

La mémoire possède deux propriétés fondamentales : premièrement, elle est associative, c'est-à-dire qu'il est plus facile de mémoriser une information lorsque cette dernière peut se relier à des connaissances existantes. Deuxièmement, la mémoire n'est pas une vaste collection de données archivées, et les souvenirs ne sont pas stockés dans le cerveau comme des livres dans une bibliothèque ; au contraire, les souvenirs sont des reconstructions, c'est-à-dire que leur rappel exige une reconstruction à partir d'éléments épars dans les différentes aires cérébrales, une mise en relations des différentes assemblées de neurones réparties à différents endroits du cerveau ¹⁸¹.

Enfin, la mémoire, plutôt qu'une simple évocation de traces fixes, est considérée comme un processus perpétuellement en mouvement, un changement continu des voies neuronales associé au traitement en parallèle de l'information dans le cerveau ¹⁸¹.

Cette caractéristique associative est capitale pour expliquer les troubles de l'apprentissage chez les jeunes animaux placés en situation de privation sensorielle. C'est ce que nous reverrons dans un paragraphe ultérieur.

On peut identifier au moins quatre facteurs susceptibles d'influencer le procédé mnésique : premièrement, le degré de vigilance, d'éveil, d'attention et de concentration ; deuxièmement, l'intérêt, la motivation ou le besoin ; troisièmement, le degré d'émotion et les valeurs affectives relatives au matériel à mémoriser, par l'intermédiaire de la noradrénaline qui participe au traitement mnésique des événements chargés d'émotion ; quatrièmement, le contexte présent lors de la mémorisation, qui s'enregistre avec les données à mémoriser¹⁸¹. Ceci suggère l'hypothèse que les systèmes hormonaux intervenant dans la vigilance, l'attention, la motivation ou l'émotion sont impliqués dans les processus mnésiques : c'est une idée que nous reverrons un peu plus loin.

Il faut également souligner que les capacités d'apprentissage diffèrent énormément en fonction des espèces, et il faut donc se méfier des expériences qui mesurent cette variable ; par exemple, les études chez le Rat sont souvent utilisées pour généraliser à tous les Mammifères, mais il faut garder en mémoire que le rat est une espèce très adaptée aux différents types d'apprentissage que l'on teste chez eux, en particulier le labyrinthe. Ce sont en effet des animaux qui possèdent un important comportement exploratoire et qui se familiarisent très facilement aux tunnels ou tâches de passage complexes sans besoin de motivation par une récompense.

C/ Classification

On distingue trois grands types de mémoire, sur le critère de la durée du souvenir.

La mémoire sensorielle est une mémoire automatique, résultat de nos capacités perceptives, et ne dure généralement pas plus d'une seconde.

La mémoire à court terme, ou mémoire de travail, dépend de l'attention portée aux éléments de la mémoire sensorielle : elle permet de garder en mémoire une information et de la restituer dans un délai de quelques minutes.

La mémoire à long terme comprend la mémoire des faits récents, souvenirs encore fragiles, et la mémoire des faits anciens, souvenirs consolidés.

Elle peut être schématisée comme la succession dans le temps de trois grands processus de base : l'encodage, le stockage et la restitution des informations. L'encodage vise à donner un sens et un contexte à la chose à remémorer ; le stockage correspond au processus actif de consolidation rendant les souvenirs moins vulnérables à l'oubli ; la restitution, enfin, correspond à la récupération des souvenirs, grâce aux indices de l'encodage, et constitue le passage de l'information de la mémoire à long terme dans la mémoire de travail pour y être utilisée.

Bien que chacune ait son mode de fonctionnement particulier, ces mémoires fonctionnent en étroite collaboration dans le processus de mémorisation (Cf. Fig. 44)³².

On peut également définir quelques types d'apprentissage, qu'il est utile de connaître pour comprendre les expériences réalisées sur le sujet.

Le type d'apprentissage le plus simple constitue l'habituation, qui est la base de tout équilibre émotionnel : c'est en effet l'apprentissage de la « non-réponse », c'est-à-dire l'arrêt de la réponse à un stimulus neutre et sans conséquences pour l'animal¹⁸¹.

L'apprentissage de type associatif (conditionnement de type opérant ou Pavlovien), qui dépend de l'hippocampe, correspond à l'association d'un stimulus, d'une réponse et d'un renforcement (récompense ou punition)³².

L'imprégnation -ou empreinte- est le processus par lequel l'individu apprend au cours d'une période spécifique de son développement, quelle est l'espèce à laquelle il appartient et quels sont les types d'individus avec lesquels il aura des relations privilégiées³².
Une empreinte pathogène ou mal réalisée génère des troubles du comportement social.

Examinons à présent le lien entre les différents facteurs influencés par l'environnement et les capacités mnésiques, aux différents niveaux : au niveau synaptique et moléculaire avec l'intervention des mécanismes de renforcement ou affaiblissement synaptiques dans les procédés d'apprentissage, au niveau neuronal et dendritique avec le rôle des réseaux neuronaux sélectionnés par la PLT en tant que traces mnésiques, et au niveau cérébral avec le rôle de l'émotion et des neurohormones dans l'apprentissage. Il s'agit en fait de démontrer le rôle de ces facteurs dans l'apprentissage et la mémoire, afin d'en conclure l'influence que peut avoir l'environnement sur le potentiel cognitif de l'animal.

3. Rôle de la PLT dans l'apprentissage : renforcement synaptique

On a déjà vu que ces mécanismes de LTP correspondent à un renforcement ou affaiblissement des synapses en fonction de l'activité neuronale pré synaptique. Nous ne ferons donc que souligner les points importants à la base de l'implication de la LTP dans la mémorisation, sans détailler le déroulement de la LTP.

Ils semblent en effet avoir un rôle majeur dans les procédés cognitifs : il a été démontré que dans l'hippocampe, le blocage expérimental de la LTP entraîne des déficits importants d'apprentissage ; on peut donc conclure que cette modulation de la force synaptique est essentielle aux processus mnésiques.

Voyons ici, de façon concrète, quelles sont les étapes importantes de ce mécanisme de LTP dans l'encodage et le stockage des informations.

A/ Mise en place du réseau synaptique formant le souvenir : modulation de l'efficacité synaptique

On a vu dans les définitions précédentes qu'un souvenir correspond à une configuration unique d'activité dans de vastes réseaux synaptiques. La mémorisation d'un souvenir se traduit donc par une augmentation importante et durable de l'efficacité synaptique, qui permet d'établir cette configuration spécifique de chaque souvenir, en fonction des stimulations extérieures véhiculées par l'intensité d'activité électrique.

Les récepteurs NMDA sont, comme on l'a déjà vu, des acteurs essentiels de la LTP : ils commandent spécifiquement la plasticité sur la majorité des voies qui fonctionnent avec le glutamate, et interviennent donc en premier lieu dans l'apprentissage. Les études montrent qu'un bloquant spécifique de ces récepteurs génère une incapacité, chez des rats, à apprendre une tâche de navigation spatiale. A mesure que l'on augmente la dose

d'antagoniste, la plasticité synaptique diminue et les déficits mnésiques de renforcent (Foster et al., 2000) ¹⁵¹.

Un commutateur moléculaire a été identifié, qui pourrait jouer un rôle essentiel dans la propagation de la plasticité au sein des réseaux interconnectés. Il s'agit de la syntaxine, une protéine qui intervient dans l'amarrage et la fusion des vésicules synaptiques et dans la libération du neurotransmetteur, au cours de l'étape finale de l'exocytose. Lors des mécanismes de potentialisation, l'expression du gène de la syntaxine augmente pendant plusieurs heures dans les neurones post synaptiques ; une fois la protéine synthétisée, elle est transportée vers les boutons terminaux des axones de ces neurones et déclenche une libération accrue de glutamate, un indice du déclenchement d'une plasticité trans synaptique ³².

Chez les animaux en apprentissage ou dans une tâche de mémoire spatiale, l'expression de ce gène augmente dans les différents relais de l'hippocampe, au moment où les animaux commencent à maîtriser la tâche. Les performances mnésiques augmentent avec l'amplification de cette régulation génique ³².

Ainsi ce mécanisme moléculaire pourrait participer à la construction du réseau synaptique interconnecté codant le souvenir.

Ce mécanisme de PLT est donc capital pour moduler la force des synapses en fonction de l'activité électrique neuronale, base du processus de mémorisation.

De plus, il faut noter que ce mécanisme de LTP est fortement influencé par les émotions (plaisir) et la peur, comme on le reverra un peu plus loin.

B/ Consolidation du souvenir : stabilisation des changements synaptiques et rôle de l'hippocampe

D'autre part, pour que le souvenir perdure il est nécessaire que les modifications fonctionnelles des synapses impliquées soient stabilisées pour qu'ultérieurement le souvenir puisse être rappelé, sinon la force synaptique décroît et le souvenir s'estompe.

Ceci est rendu possible par la phase de maintien de la PLT, qui permet de passer de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme (Guyton, 1991) ¹⁸¹.

Cette stabilisation passe par des changements morphologiques moléculaires durables de la synapse, impliquant une activation génique et une synthèse protéique : l'administration d'inhibiteurs de la synthèse protéiques pendant l'apprentissage perturbe la mémoire à long terme sans altérer la mémoire à court terme ¹⁸¹.

Ces changements correspondent à des changements structuraux (taille synaptique, surface de contact entre les éléments pré et post synaptiques, augmentation de la densité des récepteurs) et chimiques (augmentation de la réponse et amplification de la capacité de transmission synaptique).

De plus, cette stabilisation nécessite une structure particulière, très impliquée dans les mécanismes cognitifs : l'hippocampe.

Il a été démontré que l'enrichissement du milieu et l'activité physique augmente la neurogenèse dans le gyrus dentelé des souris, de façon parallèle à l'amélioration des performances d'apprentissage dans les tâches dont l'acquisition dépend de l'hippocampe (Brown et al., 2003) ¹⁵⁴.

De même, les expériences précédentes soulignent que les modifications de densité et arborisation dendritiques ont lieu principalement dans l'hippocampe, lors de l'apprentissage

d'une tâche qui requiert la boucle trisynaptique CA1, CA3 et gyrus dentelé, par exemple les épreuves d'évitement ou l'apprentissage associatif^{142, 143, 144}.

L'étude de Teather et al. (2002)¹⁶⁸ va plus loin en démontrant que les performances de rats EC pour des tests qui impliquent l'hippocampe (plate forme cachée dans un labyrinthe d'eau et test d'attention sélective) sont supérieures à celles de rats IC ; en revanche, pour des épreuves indépendantes de l'hippocampe, les performances des deux groupes ne sont pas significativement différentes.

Ces données suggèrent que les animaux EC possèdent des comportements dépendants de l'hippocampe plus performants que les animaux IC.

De plus, on a montré que la destruction des deux hippocampes lors d'un accident vasculaire cérébral a de fortes répercussions sur la mémoire à long terme, et empêche la personne d'apprendre quoi que ce soit de nouveau ; cette donnée apporte donc la preuve de l'implication de l'hippocampe dans le transfert à long terme des souvenirs¹⁸¹.

L'hippocampe est donc une structure cérébrale grandement impliquée dans la mémoire, et plus précisément dans le passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme.

Aucun neurone isolé ne contient en lui-même l'information nécessaire à la restitution d'un souvenir. La trace mnésique est plutôt latente, ou encore virtuelle, dans la mesure où son existence ne peut être mise en évidence que lorsque qu'un réseau de plusieurs neurones interconnectés est activé.

L'association des ces groupes de neurones corticaux répartis dans différentes aires cérébrales est rendue possible par certains réseaux de neurones pré-câblés pour accomplir cette tâche. Parmi eux, se trouvent les circuits de la formation hippocampique : l'information en provenance des cortex associatif visuel, auditif ou somatique parvient à l'hippocampe, puis passe par la boucle trisynaptique (CA1, CA2, CA3 et gyrus dentelé)(Cf. Fig. 44C), puis retourne enfin vers les aires corticales sensorielles dont elle provient. Cette boucle démontre par ailleurs une forte propension à la LTP³².

Ainsi, toutes les informations décodées dans les différentes aires sensorielles du cortex convergent vers l'hippocampe, qui les renvoie ensuite vers leurs aires de provenance.

De plus, l'hippocampe jouerait un rôle fondamental dans la mémoire spatiale, encodée dans les synapses de la boucle trisynaptique, mais également dans la mémoire émotionnelle ; en revanche, la mémoire procédurale ne sollicite pas du tout l'hippocampe, mais plutôt le cervelet (Guyton, 1991)¹⁸¹.

L'hippocampe est donc une structure essentielle pour certains types de mémoires (apprentissage associatif, mémoire émotionnelle, spatiale...) et constitue le siège de nombreux remaniements dépendants de l'expérience (en particulier les régions CA1, CA3 et gyrus dentelé).

Ainsi, ces mécanismes moléculaires permettent de renforcer les synapses activées et d'affaiblir les synapses inutilisées, pour mettre en place un réseau synaptique particulier, en fonction des stimuli. Quel est donc le rôle de ce dernier dans les mécanismes cognitifs ?

4. Rôle des réseaux neuronaux et dendritiques dans l'apprentissage : les traces mnésiques

A/ Rôle des épines dendritiques

Greenough et al. (1979)¹⁸² ont voulu tester l'influence d'un entraînement à l'apprentissage sur les épines dendritiques : ils ont donc soumis des rats à deux types de tâches d'apprentissage, et ont constaté que les rats soumis à un entraînement régulier montrent des modifications des branches terminales et obliques au niveau des extrémités de l'arbre dendritique.

Cette idée a également été étudiée par Vozeh et al. (1996)¹⁸³, qui ont souligné une densité d'épines dendritiques augmentée, mais aussi une augmentation de la complexité de l'arborisation dendritique et de la longueur dendritique totale dans le gyrus dentelé des Rats soumis à un entraînement à l'apprentissage (tâche d'évitement) durant la période néonatale.

Leuner et al. (2003)¹⁸⁴ ont eux aussi démontré que l'acquisition de nouvelles traces mnésiques est associée à des changements de densité des épines dendritiques dans l'hippocampe.

Ils ont entraîné des rats à la répétition d'une tâche d'apprentissage associatif, dont l'acquisition requiert l'hippocampe, et ont constaté une nette augmentation de la densité en épines des cellules pyramidales de l'aire CA1.

Cette modification dendritique induite par l'apprentissage est, de plus, spécifique des dendrites basales des cellules de cette région, puisque les changements n'interviennent pas sur les dendrites apicales, ou sur les cellules du gyrus dentelé ou du cortex somesthésique.

L'apprentissage, par la formation de traces mnésiques, entraîne donc une augmentation de la disponibilité des épines dendritiques et du potentiel de contact synaptique.

Ces résultats fournissent une base structurale aux améliorations cognitives que l'on a mises en évidence dans l'étude de Gardner et al. (1975)¹⁷⁸ ; ces expériences démontrent en effet que l'entraînement régulier à l'apprentissage d'une tâche entraîne des modifications de l'arborisation dendritique et de la densité d'épines dendritiques.

Ces dernières représentent un contact synaptique privilégié et sont modulées par l'expérience afin que l'organisation neuronale s'adapte aux contraintes environnementales.

De plus, elle forment des compartiments distincts pour isoler les réactions biochimiques qui interviennent sur certaines synapses sélectionnées ; cette spécialisation anatomique contribue à assurer une spécificité fonctionnelle des connexions neuronales¹⁸¹.

Ce sont donc elles qui constituent la base structurale des modifications fonctionnelles cérébrales, en particulier les traces mnésiques.

B/ Plasticité neuronale et traces mnésiques

Le concept de base des processus mnésiques est donc la plasticité cérébrale, c'est-à-dire la capacité du cerveau à modifier ses structures en fonction des contraintes internes et externes ; l'apprentissage repose en effet sur cette plasticité des circuits neuronaux, c'est-à-dire la capacité de ces réseaux à se modifier sous l'influence des informations, grâce à la modulation durable de l'efficacité de la transmission synaptique entre les différents neurones constituant un circuit particulier.

Ainsi, suite à un apprentissage, de nouvelles connexions entre les neurones sont sélectionnées, ou les connexions pré existantes sont renforcées par l'augmentation de l'efficacité de leurs synapses, facilitant ainsi le passage de l'influx nerveux dans un réseau précis³².

On peut donc dire que le cerveau stocke de l'information dans des réseaux synaptiques modifiés, la disposition de ces synapses définissant de façon spécifique l'information, et qu'il récupère cette information en réactivant ces réseaux. Cette récupération est d'autant plus facile que le circuit aura été fortement façonné par un passage répété de l'influx nerveux dû à un long apprentissage³².

Les neurones impliqués dans l'établissement d'un réseau doivent déjà être connectés par des synapses pour que celles-ci soient renforcées ou affaiblies. Le façonnage d'un réseau s'effectue donc à partir et grâce à un câblage pré-existant (Guyton, 1991)¹⁸¹.

Cette association durable de certains neurones constitue la trame structurale de la mémoire, à savoir la trace mnésique. Cette dernière représente la base de données intégrées par l'individu, les références auxquelles la mémoire, par sa propriété associative, va se référer durant toute la vie, afin de permettre ou non l'adaptation de cet individu au milieu.

Cette caractéristique associative de la mémoire est donc capitale pour faire le lien entre les réseaux établis et les nouvelles informations, et justifie l'importance fondamentale des traces mnésiques dans l'apprentissage : sans trame de référence, la mémorisation ne peut pas fonctionner³².

Si l'animal est privé qualitativement ou quantitativement de stimuli lors de son développement, la maturation des synapses sera faible, la sélection des circuits neuronaux sera mauvaise, et ceci aboutira à l'absence structurale de potentiel cognitif, c'est-à-dire à l'absence de traces mnésiques ; or, comme on l'a vu dans les caractéristiques de la mémoire, cette dernière est associative : en l'absence de traces mnésiques et donc de références auxquelles la mémoire peut se rattacher pour intégrer de nouvelles données, les capacités à l'apprentissage ou à la mémorisation seront excessivement faibles et justifieront les déficits cognitifs dont font preuve les animaux privés.

Finalement, ces fonctions cognitives sont donc directement dépendantes de la qualité des structures nerveuses sous jacentes.

De plus, la quantité et la qualité des traces mnésiques déterminera la capacité adaptative de l'individu, et interviendra donc directement sur les performances comportementales.

On vient donc de mettre en évidence que l'apprentissage et la mémoire reposent sur les structures dendritiques et synaptiques, dont l'agencement particulier sous l'influence de l'expérience et du milieu constitue les traces mnésiques ; on a donc un lien direct entre ces procédés cognitifs et les conditions environnementales par l'intermédiaire de ces structures neuronales munies d'un fort potentiel de plasticité. Ainsi, ces grandes fonctions cérébrales dépendent directement des traces mnésiques, c'est-à-dire de l'organisation des réseaux neuronaux et de la sélection des synapses en fonction de la qualité et de la quantité d'expériences vécues et enregistrées par l'individu.

Voyons à présent le lien entre les émotions et l'apprentissage, par l'intermédiaire des neurohormones.

5. Rôle des neurohormones dans l'apprentissage

On a vu, dans un paragraphe précédent, que l'environnement modulait considérablement les mécanismes endocriniens. Quelle est l'intervention de ces hormones dans l'apprentissage ?

A/ Intervention des mécanismes endocriniens dans les processus mnésiques

Rosenzweig, Krech et Bennett (1956)¹⁸⁵ ont montré qu'il existait une corrélation entre les niveaux corticaux d'acétylcholinestérase et la capacité à résoudre des problèmes. On a par la suite souligné le rôle critique des mécanismes cholinergiques dans la fonction mnésique ; il est maintenant admis que leur perte pourrait contribuer à une altération de la mémoire, comme par exemple dans la maladie d'Alzheimer chez l'homme.

Huerta et Lisman (1993)¹⁶⁶ démontrent, eux aussi, le rôle des mécanismes cholinergiques dans la plasticité synaptique qui sous tend la mémorisation.

Comme on l'a vu précédemment, leurs résultats suggèrent que les systèmes cholinergiques peuvent affecter les processus mnésiques par l'intermédiaire d'un rythme oscillatoire, appelé thêta rythme, durant lequel les synapses, hautement plastiques, sont modifiées par de nombreux stimuli.

La dopamine est elle aussi impliquée dans la mémorisation : elle est considérée comme un substrat potentiel de la plasticité synaptique et des mécanismes de la mémoire (Jay, 2003)¹⁸⁶.

En effet, la dopamine est connue pour moduler la LTP dans l'hippocampe, mais elle intervient également dans les processus mnésiques, en modulant l'activité neuronale relative à la mémoire et à l'apprentissage¹⁸⁶.

Plusieurs études ont montré que des lésions des neurones dopamine, selon les régions concernées, peuvent altérer la rétention de l'information spatiale, la mémoire de travail, l'apprentissage d'une tâche complexe, l'attention ou la concentration, l'apprentissage dépendant d'une récompense...¹⁸⁶.

La dopamine régule donc à la fois la plasticité synaptique et les mécanismes de potentialisation, mais aussi les procédés cognitifs, et ce probablement par le même mécanisme cellulaire.

Whitaker-Azmitia et al. (2000)¹⁶⁵ émettent l'hypothèse que les déficits d'apprentissage et autres changements comportementaux impliquent la sérotonine.

On sait en effet qu'un déficit en sérotonine au cours du développement est susceptible de provoquer certains changements comportementaux et cognitifs, en particulier une diminution des capacités d'apprentissage et de mémoire.

De plus, l'isolement précoce est responsable de plusieurs altérations cognitives similaires.

A partir de ces résultats, les auteurs ont donc étudié si les altérations cérébrales résultant d'une privation précoce pouvaient être attribuables à une perte de sérotonine.

Les résultats, déjà décrits dans un paragraphe précédent, mettent en évidence l'influence des conditions d'isolement précoce sur l'innervation sérotoninergique de l'hippocampe.

De plus, une altération dendritique quantitative et qualitative est présente dans les régions où la densité de terminaux sérotonine est modifiée (régions CA de l'hippocampe), suggérant un lien entre les deux facteurs.

Ainsi, ces modifications de l'innervation en sérotonine et de la morphologie dendritique pourraient être la base structurale de nombreux déficits cognitifs et comportementaux observés chez les rats isolés.

Il est ainsi démontré que la sérotonine intervient dans le développement morphologique et comportemental des animaux, et que les conditions de privation d'un milieu peuvent altérer les processus mnésiques par l'intermédiaire des niveaux de ce neuromodulateur.

Enfin, il est admis que les processus adrénrgiques interviennent dans la mémorisation à long terme¹⁸¹.

L'activation du système béta-adrénrgique dans un fort contexte émotionnel affecte la mémoire à long terme des événements négatifs par l'intermédiaire de changements plastiques des mécanismes centraux adrénrgiques.

Cette augmentation de mémoire est un processus adaptatif pour l'animal ; l'amygdale est la cible primaire des catécholamines pour les effets sur la mémoire¹⁸¹.

Ces différentes expériences sur les neurohormones démontrent donc l'intervention de ces molécules dans l'apprentissage et la mémoire.

B/ Les neurohormones : médiateurs des effets de l'environnement

Heidbreder et al. (2000)¹⁶², dans leur précédente étude, soulignent la relation entre l'isolement social et le déficit d'attention, et concluent que le mécanisme moléculaire qui fait le lien entre ces deux facteurs est la dopamine.

De même, ils précisent que la sérotonine intervient elle aussi en tant que médiateur des effets de l'environnement sur les carences d'apprentissage.

Ces hormones sont donc les médiateurs des effets de l'environnement sur les procédés mnésiques.

6. Rôle de l'émotion dans l'apprentissage

A/ Interaction de l'apprentissage et de l'émotion

a) Habituation et sensibilisation

La mise en place de la mémoire repose sur deux mécanismes essentiels, fortement reliés au niveau émotionnel.

L'habituation, comme on l'a vu auparavant, correspond à la perte d'une réponse instinctive : l'absence de renforcement, positif ou négatif, à la suite d'une réponse à une situation neutre entraîne une perte de cette réponse par l'animal.

L'habituation correspond, au niveau moléculaire, à un affaiblissement de la transmission synaptique au cours des stimulations répétées, aboutissant à une perte de réponse du circuit

neuronal ; cet affaiblissement repose sur la fermeture progressive des canaux calciques et la diminution de la libération de glutamate.

Elle est la base de la mémoire négative, c'est-à-dire l'ignorance des informations sans conséquences majeures, et constitue une inhibition des voies synaptiques (Guyton, 1991) ¹⁸¹.

C'est par ce processus que l'animal apprend à trier les stimuli de l'environnement, et à n'être atteint que par les situations ayant des conséquences pour lui : l'habituation garantit donc une attitude de stabilité émotionnelle face aux stimulations environnementales.

Si ce processus ne se réalise pas, comme c'est le cas dans une privation précoce, l'animal continue à répondre à tous les stimuli fournis par l'environnement : toute modification du milieu déclenchant une réaction émotionnelle, il se produit une interférence émotionnelle avec la capacité de concentration de l'animal, qui empêche l'animal d'associer correctement les stimuli adéquats afin de réaliser un apprentissage normal ¹⁸¹.

La sensibilisation correspond à la mémoire positive, c'est-à-dire au stockage des traces mnésiques pour les informations qui ont de conséquences affectives ou émotive (douleur, plaisir, intérêt) ; elle repose sur une facilitation des voies synaptiques : la stimulation du terminal neuronal sensoriel est accompagnée de celle d'un terminal dit facilitateur, qui rend la transmission de plus en plus facile et forte. Ainsi, avec un entraînement intense, la transmission peut durer jusqu'à 3 semaines.

Elle est basée sur une ouverture des canaux calciques et une libération accrue de glutamate (Guyton, 1991) ¹⁸¹.

Ces deux mécanismes soulignent l'intervention de l'émotion dans l'apprentissage, soit comme facteur d'interférence lors d'absence d'habituation, soit comme facteur renforçant l'apprentissage lors de sensibilisation.

b) Rôle de l'émotion sur l'apprentissage

Un bon exemple de l'influence des émotions sur l'apprentissage est donné par Denenberg et Karas (1960) ¹⁸⁷, qui illustrent comment le degré émotionnel, conditionné par l'expérience infantile, affecte la capacité d'apprentissage à l'âge adulte.

Leur expérience consiste à stimuler de jeunes rats en les manipulant pendant de brèves périodes en début de vie, et ensuite à les tester à un âge plus avancé sur leur vitesse d'apprentissage à l'évitement (évitement d'un choc électrique à la suite d'un signal précis).

Les animaux contrôles, qui ne sont pas manipulés avant l'âge de 21 jours, sont très émotifs et répondent de façon disproportionnée au signal ; dans leur panique, ils ont de grandes difficultés à trouver la porte d'échappement.

Les animaux manipulés pendant les vingt premiers jours de vie ont également de faibles capacités d'apprentissage, mais pour une raison très différente : ils ne sont pas du tout réceptifs, pas du tout émotifs, et certains sont capables de s'asseoir sur la grille électrique, et de ne réagir que partiellement à la décharge électrique, en cherchant lentement une sortie.

Les animaux manipulés pendant les dix premiers jours de vie ou pendant les dix derniers jours avant le sevrage ont un degré émotionnel intermédiaire et apprennent facilement à éviter le choc électrique en réponse au signal.

Il semble que le manque d'expérience précoce induise une difficulté pour l'animal à associer les stimuli de façon à les intégrer.

Ceci illustre donc que l'expérience précoce influence et définit le niveau émotionnel de l'animal, lui-même déterminant des capacités cognitives et de la vitesse d'apprentissage des animaux adultes, comme le justifie le phénomène d'habituation.

L'interférence réaction émotionnelle/disponibilité d'apprentissage qui se produit lors d'une modification de l'environnement explique la quasi impossibilité pour l'animal de réaliser un apprentissage en situation inconnue, trop stimulante sur le plan émotionnel.

Par exemple, chez l'animal hyposocialisé à l'homme, il est impossible pour lui d'apprendre quoi que ce soit au contact d'un homme, sa seule présence suffisant à « déstructurer » les capacités cognitives et le comportement de l'animal.

Cette expérience souligne donc le rôle de l'émotion sur les performances d'apprentissage, en tant qu'élément perturbateur ; cette donnée rejoint les facteurs d'influence de la mémoire, que nous avons déjà vus, et le rôle des émotions dans la réussite de l'apprentissage.

c) Les médiateurs du rôle de l'émotion sur l'apprentissage

Enfin, il faut examiner le rôle des neurohormones dans l'émotion, l'attention, le plaisir, c'est à dire les humeurs et les états généraux de l'organisme.

L'activation du système bêta-adrénergique dans des situations dont le contexte favorise de fortes émotions affecte la mémorisation à long terme d'évènements négatifs. Cette amélioration de la mémorisation dépend donc de l'expérience vécue (agréable ou non, suivie d'une récompense ou d'une punition...) et les changements morphologiques et mécanistiques à l'origine de cette modification des performances mnésiques dépendent des voies neuromodulatrices¹⁸¹.

Ces molécules sont donc les médiateurs par lesquels la motivation, la récompense/punition ou l'émotion peuvent influencer les comportements et l'apprentissage.

De plus, il faut noter l'intervention du mécanisme de LTP dans l'influence des émotions sur l'apprentissage : en effet, la mémorisation sélective, basée sur la LTP, dépend de la notion de peur et de plaisir.

La réaction de peur, très forte émotionnellement, stimule fortement les synapses, et permet un accès rapide à la potentialisation de la transmission ; à l'inverse, les réactions de plaisir ont besoin d'être fortement amplifiées par arriver à ce même niveau.

Il en résulte que les apprentissages d'évitement et de réaction de protection sont plus rapides que les autres¹⁸¹.

B/ Intervention de l'environnement sur les émotions

En reprenant l'expérience de Denenberg et Karas (1960)¹⁸⁷, on constate un rôle de l'expérience juvénile sur le degré émotionnel, puisque la manipulation à un degré adéquat garantit un degré émotionnel satisfaisant permettant l'apprentissage.

Cette étude illustre l'absence d'habituation présente chez les animaux peu manipulés, alors incapables de la moindre stabilité émotionnelle face à une nouveauté de l'environnement.

Cette influence des conditions environnementales sur les émotions et leur répercussions sur les capacités d'apprentissage se justifie par l'intervention des neurohormones, qui font le lien moléculaire entre l'émotion, l'apprentissage et l'environnement.

On arrive donc à la conclusion que les conditions environnementales et la nature des expériences vécues influencent les émotions et déterminent, par l'intermédiaire moléculaire des neurohormones, les qualités d'apprentissage et de mémorisation d'un animal.

7. Exemples de déficits d'apprentissage sous l'influence d'une privation

Wolf (1943) ¹⁰⁴ a placé des rats en conditions de privation sensorielle (auditive et visuelle) de P10 au sevrage ; il a constaté que ces animaux ne parvenaient jamais à réaliser un apprentissage de type conditionnement opérant (à un stimulus précis, le rat doit effectuer un acte donné et il reçoit une récompense en échange), lorsque le signal produit nécessite l'utilisation du canal sensoriel qui a été privé de stimulations.

Dans d'autres travaux (Melzack et Scott, 1957) ¹⁰⁷, des chiots sont placés en isolement dans des cages de taille réduite entre l'âge de 4 semaines et 8 mois, et sont testés à 9 mois sur un certain nombre d'épreuves : apprendre à éviter un objet mouvant dont le contact délivre un choc électrique, apprendre à changer de côté de la cage pour éviter le choc électrique, éviter de se brûler le nez au contact d'une allumette ou éviter de se piquer sur la pointe d'une aiguille.

Les auteurs constatent que le nombre d'essais nécessaires à l'apprentissage des deux premières tâches est beaucoup plus important chez les chiots isolés, par rapport aux chiots standard, et que pour les deux dernières, les chiots ne réalisent jamais l'apprentissage en question et n'évitent ni la brûlure ni la piqûre, ni même l'expérimentateur.

Les auteurs concluent alors que l'expérience sensorielle et sociale précoce détermine l'apparition de réactions normales face à des stimuli douloureux, c'est-à-dire l'évitement, et la capacité à apprendre et à intégrer un apprentissage donné à l'issue de l'entraînement.

Scott et Fuller (1965) ¹⁰⁸, dans leurs études célèbres de l'éthologie canine, concluent qu'un chien élevé en chenil sans contact avec les stimuli extérieurs, les autres espèces et les autres membres de sa race jusqu'à l'âge de 14 semaines, sera un chien difficile à approcher, « sauvage », et un animal dépourvu de capacités normales d'apprentissage : il est en effet impossible de lui apprendre à suivre en laisse.

De plus, il ne prend pas les récompenses de nourriture, et ne rentre donc pas dans le processus d'apprentissage de type conditionnement.

Des chiens élevés sans aucun contact avec le monde extérieur pendant les 10 premiers mois de leur vie, c'est-à-dire en situation de privation sensorielle et sociale pendant leur période sensible, apprennent plus lentement et oublient plus vite : chaque essai est vécu comme une nouvelle expérience. Lorsqu'ils ont appris un comportement, ils le répètent même en l'absence de récompense. La privation vécue précocement influence donc les possibilités d'apprentissage et de mémorisation (Caston, 1993) ¹⁸⁸, et atteint notamment l'apprentissage associatif.

Enfin, il a été montré que de jeunes rats soumis à de fréquentes manipulations de P1 à P22 et/ou plongés dans un environnement enrichi de la naissance à P100 font preuve de capacités d'apprentissage bien meilleures dans des tâches d'évitement actif réalisées à l'âge adulte (Escorihuela et al., 1994) ¹⁸⁹.

Les mêmes auteurs démontrent qu'une stimulation post natale insuffisante altère fortement l'acquisition de ces mêmes tâches, et que ces effets délétères peuvent être annulés par l'élevage ultérieur dans un environnement enrichi.

Ces données démontrent que la nature de l'expérience précoce influence les capacités d'apprentissage selon différents degrés en fonction de la qualité de cette expérience. Elle illustre également une idée capitale : l'expérience précoce a des répercussions à long terme sur les capacités d'apprentissage à l'âge adulte.

Cette idée est également vue dans l'expérience de Denenberg et Karas (1960)¹⁸⁷, et dans l'étude de Thompson et Heron (1954)¹⁹⁰ : ces auteurs ont quantifié la capacité d'apprentissage des chiens adultes suite à un environnement enrichi (contact avec l'homme fréquent et plaisant, exercice quotidien) ou appauvri (stimuli sensoriels très restreints, pas de contact avec l'homme) dans les premières semaines de vie.

A 8 mois, les animaux sont testés sur leur capacité à résoudre des problèmes variés. Des différences entre les deux groupes ont été mises en évidence et ont persisté au-delà de 18 mois.

La capacité de résolution d'un problème par les animaux EC est bien supérieure à celle des animaux IC.

Les auteurs concluent que les chiens adultes peuvent facilement apprendre de nouvelles épreuves s'ils ont été placés dans un milieu très stimulant de l'âge de 2 mois à l'âge de 8 mois. En revanche, les animaux placés en situation de restriction sensorielle sont très déficients.

Ces nombreux exemples ne sont que des illustrations, il serait encore possible d'en citer d'autres ; mais le but de notre exposé n'est pas de passer en revue la totalité des publications de façon exhaustive, mais de donner un aperçu des conséquences que peuvent avoir les conditions d'élevage sur l'animal à différents niveaux.

Il semble, d'après Rosenzweig et Bennett (1996)¹¹³, que plus la tâche est complexe, plus les performances des animaux EC sont meilleures que celles des animaux IC ou SC ; de plus, ils constatent, contrairement à certains auteurs, que les déficits cognitifs induits par une privation sensorielle ne sont pas permanents, au moins pour les tâches spatiales, et peuvent être compensés par une expérience ou un entraînement tardifs.

Chez les oiseaux par exemple, ils démontrent que les animaux qui n'ont pas la possibilité de stocker de la nourriture et de la retrouver en cas de besoin sont le siège d'une diminution du poids de l'hippocampe ; cependant, si ces oiseaux retrouvent plus tard cette possibilité de gestion, le poids de l'hippocampe augmente à nouveau.

Ces études démontrent que le degré de stimulation sensorielle, sociale et physique du milieu de vie d'un jeune animal détermine les capacités d'apprentissage de l'animal, que ce soit au jeune âge ou à l'âge adulte, en particulier ses potentialités de résolution d'une situation et ses capacités à intégrer un apprentissage de type conditionnement et de type évitement passif ou actif. L'importance de la stimulation précoce définit également le degré émotionnel de l'animal, qui est un facteur d'influence majeur des capacités cognitives.

Les performances d'apprentissage et de mémorisation reposent sur une base structurale neuronale, que sont les épines dendritiques et les contacts synaptiques, et sur une base chimique, que sont la transmission et les modulations d'efficacité synaptiques, autant de facteurs déterminés par l'expérience et les stimuli environnants.

De plus, les effets de l'expérience sur les paramètres anatomique cérébraux et sur les capacités d'apprentissage et de résolution d'un problème surviennent chez différentes espèces de Mammifères (rats, souris, gerbilles, écureuils, chats, singes), mais aussi chez certains Oiseaux. Ces changements induits par le degré de stimulation environnementale, au début démontrés chez les animaux de laboratoire, peuvent donc être généralisés à plusieurs espèces de Mammifères et quelques espèces aviaires.

Ainsi, on a démontré, par les mécanismes moléculaires (LTP et influence de l'activité électrique sur la transmission synaptique, rôle essentiel de l'habituation dans la sélection des stimuli), les bases structurales (réseaux neuronaux et traces mnésiques), les caractéristiques de la mémoire (mémoire associative) et les facteurs d'influence de la mémoire (neurohormones, émotion) et illustré, par les nombreuses preuves expérimentales, la dépendance des processus mnésiques vis-à-vis de l'environnement, c'est-à-dire de la qualité et de la quantité de stimuli sensoriels et sociaux qui constituent l'expérience précoce du jeune.

Voyons à présent les conséquences comportementales d'une privation sensorielle au sens large.

2) Conséquences comportementales

Reprenons plus en détail les étapes du comportement du chien (Markwell et Thorne, 1987)¹⁹¹, afin de replacer ce développement comportemental au sein du développement général de l'organisme, et afin d'identifier les aspects essentiels de ce développement et les principaux facteurs susceptibles d'en modifier le cours normal.

Le choix particulier du chien est réalisé en raison des applications cliniques de la privation sensorielle chez cette espèce. On étendra cependant les données canines à d'autres espèces, en citant des expériences similaires, afin d'identifier les similitudes et les différences (Rongeurs, Porc, Chat...).

1. Le développement comportemental et ses bases

A/ Déroulement

a) Période prénatale

C'est la période qui se situe avant la naissance ; il est maintenant reconnu l'importance de ne pas la négliger, car les expériences vécues par la mère à ce moment là ont des répercussions sur les fœtus¹⁹¹.

En effet, si la mère est placée dans des conditions de stress, elle donne naissance à de jeunes animaux très émotifs et moins performants que ceux d'un groupe contrôle (Fox, 1978)¹⁹².

De même, si la mère est manipulée durant cette période, sa descendance est plus docile, en raison d'une activation du système parasympathique, plus précisément le système cholinergique, qui facilite la relaxation et l'attachement émotionnel, et donc la socialisation (Dehasse, 1994)¹⁹⁴.

Ainsi les capacités tactiles du jeune animal se développent avant la naissance, et sont probablement déjà sollicitées pour le contact dans l'utérus, lorsque la mère est manipulée. Les

animaux soumis à ces manipulations montrent à la naissance une bien meilleure tolérance au contact.

Ces données montrent qu'un animal gestant est déjà influencé par son environnement, et qu'un milieu riche en interactions pour la mère facilite la domestication et l'équilibre émotionnel des nouveaux nés.

b) Période néonatale

Cette période débute à la naissance et s'étend jusqu'à la seconde semaine de vie ; le nouveau né est alors complètement dépendant de sa mère.

C'est une période qui nous intéresse peu dans notre étude, car le jeune animal n'a pas les capacités sensorielles et motrices pour interagir avec son environnement.

c) Période d'identification

Cette période s'étend de la 3^{ème} semaine au 3^{ème} mois, et correspond à l'identification de l'espèce pour le chiot, c'est-à-dire qu'il apprend à reconnaître ses parents (empreinte filiale), apprend à communiquer avec les membres de son espèce, développe des relations sociales préférentielles au sein de son espèce (empreinte fraternelle) ainsi que des relations sexuelles susceptibles d'entretenir la survie de l'espèce (empreinte sexuelle) ; sur ces acquis reposent les capacités du chiot à communiquer avec ses pairs¹⁹¹.

Par exemple, des chiots élevés en présence de chats jusqu'à l'âge de 4 mois montrent une nette préférence pour cette espèce à l'âge de 16 semaines, et une soumission ou une peur vis-à-vis des autres chiots (Fox, 1971)¹⁹³.

De même, un chiot mâle élevé en isolement jusqu'à l'âge de 16 semaines et mis en contact avec d'autres chiens à cet âge là adopte un comportement inhibé ; de plus, les autres chiots normalement socialisés l'attaquent, le rejettent et le considèrent comme dominé. En revanche, lorsqu'il est placé avec d'autres chiens également élevés en isolement, il n'y a pas d'affrontement, mais pas d'interaction non plus¹⁹⁴.

d) Période de socialisation/domestication

Il s'agit d'une période capitale dans la mise en place des interactions du jeune animal avec son environnement.

Elle correspond au même intervalle de temps que la période d'identification, de la 3^{ème} semaine au 3^{ème} mois, et se base sur le développement des relations sociales avec les autres espèces, grâce au phénomène d'attraction/aversion : les chiots manifestent un comportement d'attraction à l'égard des choses ou personnes non familières dès qu'ils sont capables d'exprimer cette interaction, c'est-à-dire lorsqu'ils acquièrent leurs capacités motrices à 3 semaines. Après 10 semaines, en revanche, le comportement d'aversion se met en place : à 12 semaines, la socialisation nécessite une manipulation active, et à 14 semaines, elle semble impossible.

A partir de 10 semaines, donc, les espèces avec lesquelles le chiot n'a pas eu de contact antérieur deviennent des espèces ennemies, et celles qu'il a pu intégrer dans sa base sociale représentent la gamme d'espèces connues^{191, 194}.

Il faut cependant garder à l'esprit que cette socialisation doit être continuée durant toute la vie de l'animal ; le manque de contact avec d'autres espèces sur un animal adulte peut conduire à une « désocialisation ».

La mise en place du comportement social dépend donc de façon marquée de l'environnement et des relations proposées au chiot pendant ses premiers mois de vie. On voit donc tout l'intérêt d'un milieu riche en contacts sociaux, afin que le jeune animal puisse intégrer une large gamme d'espèces connues.

e) Période d'homéostasie sensorielle

La période d'auto régulation émotionnelle, ou homéostasie sensorielle, débute elle aussi à la 3^{ième} semaine pour s'achever vers le 3^{ième} mois, et correspond à la mise en place de trames de référence sensorielle ¹⁹¹.

L'homéostasie est la capacité d'un organisme à maintenir un équilibre dans un environnement variable ; de même que l'organisme possède une thermo régulation, on peut parler de régulation ou d'homéostasie émotionnelle ou relationnelle ; et comme un thermostat, on peut imaginer un « sensoriostat » qui mesure les perceptions sensorielles, et régule la balance sociale et émotionnelle ¹⁹⁴.

La vie en groupe dans des environnements variés demande une certain degré d'équilibre émotionnel, acquis par le processus d'habituation, c'est-à-dire la disparition de réactions de l'animal à certaines situations qui n'ont pas de conséquences pour lui.

Durant cette période se définit le niveau de stimulation sensorielle acceptable par l'animal pour conserver son équilibre comportemental. Les stimuli visuels, tactiles, auditifs et olfactifs produits par le milieu environnant sont triés par l'animal, et l'homéostasie sensorielle est conservée tant que ces stimulations ne dépassent pas un certain seuil, au-delà duquel la rupture de l'homéostasie déclenche une suppression de la stabilité émotionnelle, l'apparition d'angoisse et d'anxiété, et la modification comportementale avec une incapacité d'adaptation à la situation ¹⁹⁴.

Ce seuil étant fonction de la quantité et de la qualité des expériences précoces, on voit l'importance de soumettre le jeune animal à un milieu très stimulant et varié.

En plus d'établir le seuil acceptable, l'animal constitue également sa base de données sensorielles, directement dépendante de la variété des contacts qui lui sont présentés durant les premiers mois de vie, et l'enrichissement de cette base de données définit la capacité adaptative de l'animal ¹⁹⁴.

En effet, l'exploration des nouveaux objets déclenche une mémorisation constante des caractéristiques de ces objets, et permet ainsi une comparaison avec ce qui a été appris précédemment : d'où l'importance de la caractéristique associative de la mémoire que l'on a vue auparavant. Le chiot apprend de cette manière à détecter les stimuli importants, à savoir ceux qui génèrent une douleur, ceux qui génèrent un plaisir et ceux dont il faut s'éloigner ¹⁸¹.

Il faut également préciser que cet apprentissage nécessite un contact permanent avec des milieux complexes, même à l'âge adulte, car la base de données n'est pas fixée à l'issue de cette période et doit être enrichie en permanence ¹⁹⁴.

Cette période capitale correspond donc à la mise en place du potentiel d'adaptation et de la malléabilité de l'animal, par la mémorisation des stimuli sensoriels fournis durant ses débuts de vie, et détermine ainsi les réactions (peur, adaptation) de l'animal aux nouvelles situations.

Les limites temporelles de cette période d'homéostasie sensorielle correspondent à la maturation des sens et à la période d'attraction/aversion : elle débute avec l'ouverture des capacités sensorielles de l'animal et avec l'attraction naturelle vers la nouveauté, à 3 semaines, et se termine lorsque se développe la peur de l'inconnu, à 12 semaines environ ¹⁹¹.

Comme l'illustrent Markwell et Thorne (1987) ¹⁹¹, le développement comportemental normal nécessite la présence de nombreux stimuli : un chien élevé dans un environnement restreint de 4 à 7 semaines d'âge se montre hyperactif en présence de situations nouvelles, est peu compétent pour la résolution de problèmes simples, et développe des réponses d'approche inappropriées à l'égard de nombreux stimuli.

La réaction de peur se développe donc de façon anormale dans un contexte de restriction sensorielle.

Cette description du déroulement des différentes phases essentielles à la construction du comportement de l'animal adulte nous permet de souligner, à chaque période, l'importance de l'interaction entre le jeune et son environnement, que ce soient les contacts avec ses pairs, avec l'homme ou avec d'autres espèces, qui lui permettent de recevoir une stimulation sociale et sensorielle correcte, ou que ce soient la quantité et la qualité des stimuli sensoriels, qui lui permettent d'acquérir un niveau élevé de tolérance sensorielle (Dehasse, 1994) ¹⁹⁴.

On voit ainsi apparaître les conséquences possibles d'une privation sensorielle globale.

B/ Bases du développement comportemental

a) Développement neuronal et développement comportemental

-) Relation entre le comportement et la force synaptique par l'intermédiaire des NMDAr

On a déjà vu, dans le cortex visuel par exemple, l'implication des NMDAr dans les modifications synaptiques dépendantes de l'expérience. Les NMDAr étant directement impliqués dans le processus de LTP et de mémorisation, on peut d'ores et déjà supposer une intervention de ces derniers dans le comportement, et donc une répercussion des changements de transmission synaptique sur le comportement.

Foster et al. (2000) ¹⁵¹ ont étudié le lien entre les modifications synaptiques et le comportement, comme on l'a vu précédemment.

Ils ont constaté que les effets dépendants de l'expérience sur la fonction synaptique sont inhibés par l'administration de l'antagoniste des NMDAr (AP5).

Ainsi, les mesures de la force synaptique sont corrélées au comportement dépendant de l'hippocampe et la plasticité synaptique pour les animaux EC.

Ils démontrent ainsi la relation entre les altérations comportementales concrètes et les modifications synaptiques par l'intermédiaire des NMDAr : le développement comportemental et les adaptations de la force synaptique sous l'influence des stimuli environnementaux sont donc étroitement liés.

-) Environnement, activation neuronale et compétences comportementales

Le développement neuronal, que l'on a déjà détaillé dans le paragraphe de la période sensible, passe par une phase de croissance, d'organisation des connexions neuronales (théorie de la stabilisation sélective, Changeux 1983)¹⁹⁵, et de régulation par l'activité neuronale, elle-même dictée par les facteurs environnementaux ; plus l'animal sera stimulé au cours de son développement, plus il y aura de synapses activées, plus grand sera le nombre de contacts synaptiques et plus dense seront les réseaux neuronaux.

La qualité du réseau et sa compétence dépendent donc directement des stimulations environnementales enregistrées par les organes des sens. Cette théorie est objectivée par la mesure de l'épaisseur du cortex cérébral : il diminue d'environ 70% lorsqu'il n'est pas stimulé.

L'expérience ne détermine pas seulement le nombre de contacts synaptiques, mais aussi, comme on l'a vu dans les conséquences neuronales d'une modification du milieu, la taille et le poids cérébral, l'épaisseur corticale, la densité de cellules nerveuses, la taille neuronale, la morphologie axonale, la densité d'épines dendritiques, la longueur et la complexité de l'arbre dendritique, la densité synaptique, la taille de l'aire de contact synaptique, et la transmission synaptique ; en bref, les conditions de vie influencent le cerveau à tous les niveaux (neuronale, axonale, dendritique et synaptique), à la fois sur le plan anatomique et chimique, et façonnent les réseaux neuronaux en fonction des stimuli présents dans le milieu.

De ces réseaux neuronaux dépend l'enregistrement des informations sous forme de traces mnésiques, bases de tout le mécanisme cognitif, qui permettent le rappel de ces données et le stockage de nouvelles informations par association ; les capacités d'apprentissage et de mémorisation de l'animal seront donc directement dépendantes de la compétence des circuits neuronaux, à la fois sur le plan anatomique avec la quantité de contacts synaptiques, et à la fois sur le plan fonctionnel avec la transmission et l'efficacité synaptiques, déterminées par la richesse et la variété des stimulations présentées à l'animal au début de sa période post natale.

Au-delà de ces fonctions cognitives se trouvent les grandes fonctions d'intégration cérébrales, avec le traitement et l'analyse des données enregistrées pour permettre de fournir à l'animal un comportement adapté.

La qualité fonctionnelle et structurale des réseaux neuronaux est donc la base des performances comportementales et des capacités d'adaptation de l'animal.

-) Plasticité comportementale

Le lien entre le développement neuronal et comportemental explique le fait que les animaux fassent preuve d'une haute plasticité comportementale.

Un nouveau-né possède en effet une large gamme de comportements potentiels, provenant du répertoire comportemental spécifique de l'espèce, lui-même établi au cours de l'évolution par les processus d'adaptation à l'environnement naturel de l'espèce. Au cours du développement ontogénique, les traits physiques et sociaux d'un environnement donné déterminent quels patrons comportementaux l'individu doit réaliser.

Le processus par lequel un individu ajuste son comportement aux traits variables de l'environnement est appelé modification adaptative¹⁹⁴.

En plus de dépendre de l'environnement, le développement comportemental est également différent selon les individus.

L'environnement dans lequel évolue l'animal en captivité est fondamentalement différent de l'environnement naturel dans lequel s'est mise en place l'organisation comportementale de ses ancêtres. En réaction à de tels environnements artificiels, les individus peuvent développer des patrons comportementaux qui diffèrent dans la fréquence, l'intensité ou le contexte par rapport aux comportements exprimés dans des conditions naturelles¹⁹⁴.

Ainsi se mettent en place des comportements qualifiés d'anormaux, c'est-à-dire qui ne sont pas exprimés au cours du développement normal, comme les comportements stéréotypés, qui apparaissent lors de conditions intensives, et correspondent à des patrons comportementaux fixes, répétitifs et invariables¹⁹⁶.

b) Neurohormones et comportement

Ce paragraphe vise à mettre en évidence l'implication étroite des neurohormones dans la détermination des comportements de l'animal.

Elle inclut les manifestations neurovégétatives, qui peuvent être reliées au comportement d'un point de vue étude clinique (examen somatique et comportemental font partie de la sémiologie d'une consultation de comportement).

-) Neurohormones et modifications neurovégétatives

Les différentes neurohormones sont capitales à étudier car ce sont elles qui sont responsables des manifestations neurovégétatives intervenant dans les troubles comportementaux (Mège, 2003)¹⁹⁶.

L'activation du système noradrénergique conduit à de nombreux signes neurovégétatifs : tremblements, tachypnée/tachycardie, mydriase, mictions émotionnelles, vidange des glandes anales, ptyalisme, symptômes digestifs (vomissements/diarrhée, côlon irritable).

L'activation du système dopaminergique est responsable essentiellement de symptômes digestifs (diarrhée, colite, dyspepsie), mais aussi de ptyalisme et mictions émotionnelles.

Le système sérotoninergique, quant à lui, ne sollicite quasiment pas de manifestations neurovégétatives.

-) Neurohormones et modifications comportementales

Démonstration du rôle des neurohormones dans les changements comportementaux

Comme on l'a vu dans l'étude de Heidbreder et al. (2000)¹⁶², les mécanismes dopaminergiques interviennent dans les modifications comportementales consécutives à une situation d'isolement social, particulièrement l'hyperactivité locomotrice et le déficit d'attention.

De plus, les modifications sérotoninergiques peuvent être elles aussi reliées à l'hyperactivité motrice : la réduction de l'activité de la sérotonine dans le noyau accumbens peut expliquer, au moins en partie, l'augmentation de l'activité locomotrice spontanée induite par l'isolement¹⁶².

De plus, Whitaker-Azmitia et al. (2000) ¹⁶⁵ ont démontré, comme on l'a vu auparavant, que les modifications comportementales (augmentation de l'anxiété et de l'agressivité) et les modifications dendritiques constatées chez des rats élevés en isolement sont attribuables à une perte de sérotonine.

Il semble donc que, de façon similaire à la dopamine, la sérotonine soit le médiateur entre les conditions environnementales et les altérations comportementales et cognitives.

Neurohormones et états comportementaux

On peut classer plus précisément et rigoureusement les états comportementaux provoqués par ces différentes neurohormones, car l'adrénaline, la dopamine, la sérotonine et le GABA sont responsables de plusieurs états différents, en fonction du système dominant ¹⁹⁶.

PHOBIE

La phobie est une réaction de peur ou de crainte amplifiée suite à la présentation d'un stimulus inoffensif. Trois stades phobiques différents existent, chacun correspondant à la sollicitation d'un système neuroendocrinien particulier ¹⁹⁶.

La phobie au stade 1 (ou phobie simple) correspond à une réaction typiquement adrénurgique caractérisée par une réaction de fuite, des réactions agressives incontrôlées et une réactivité très augmentée (hyperesthésie et hypervigilance).

La phobie au stade 2 (ou phobie complexe) est sous dépendance dopaminergique, et correspond à des réactions d'évitement permanent.

La phobie au stade 3 est un état précédant l'anxiété ; l'animal présente simultanément des réponses de fuite et d'inhibition, et l'apparition d'activités substitutives est fréquente : il s'agit d'une forte perturbation du système sérotoninergique.

ANXIÉTÉ

L'anxiété est une peur sans objet, caractérisée par la perte d'un comportement adaptatif. Il existe trois types d'anxiété, mettant en jeu des systèmes différents (Pageat, 1986) ¹⁹⁷.

L'anxiété paroxystique est caractérisée par une augmentation de l'activité noradrénurgique, avec de fréquentes crises de panique et de la peur, des crises convulsives, mais une exploration normale.

Le système noradrénurgique central, et en particulier les neurones noradrénurgiques provenant du locus coeruleus, est le médiateur d'une large gamme de comportements et de réponses physiologiques associés à l'anxiété.

L'activation du locus coeruleus s'accompagne d'une augmentation de la transmission thalamique et génère l'hypervigilance et les expressions faciales de la peur.

La réaction de fuite ou d'agression est coordonnée par l'activation du système nerveux sympathique, incluant la libération de norépinephrine (Dodman et Shuster, 1998) ¹⁹⁸.

L'anxiété intermittente est dominée par une hyperactivité noradrénurgique et dopaminergique, avec de l'hypervigilance, une augmentation des comportements moteurs (exploration parfois hypertrophiée), et beaucoup d'agressivité (par peur et par irritation).

L'anxiété permanente, enfin, est dominée par une hyperactivité sérotoninergique et une diminution de l'activité dopaminergique, avec une forte diminution du comportement exploratoire, une absence de comportements agressifs, et la présence d'activités substitutives.

La sérotonine est impliquée dans la médiation de l'anxiété. Le stress et l'anxiété favorisent sa libération, et ce relargage adéquat est instrumental dans certaines réponses de peur (Dodman et Shuster, 1998)¹⁹⁸.

INHIBITION- DEPRESSION

L'inhibition est un processus qui permet le développement de la dépression, correspondant à une inhibition spontanément irréversible, avec diminution de la réceptivité aux stimuli extérieurs et troubles de l'humeur¹⁹⁶.

Le GABA et la glycine interviennent dans l'inhibition physiologique. Le système GABAergique est affecté par le stress, et le GABA est un important neurotransmetteur inhibiteur qui influence les réseaux sérotoninergiques et noradrénergiques (Dodman et Shuster, 1998)¹⁹⁸.

La dépression résulte donc d'une dérégulation globale dans la transmission de l'ensemble des neuromédiateurs : hypoactivité sérotoninergique pour la dépression aiguë, hypersensibilité sérotoninergique et hypoactivité noradrénergique/dopaminergique pour la dépression chronique.

Ainsi, les principales neurohormones, régulées par les expériences et l'environnement précoces, interviennent directement dans les manifestations neurovégétatives et comportementales, puisqu'elles sont à l'origine de différents états comportementaux et somatiques en fonction de l'équilibre des différents systèmes. Le fonctionnement hormonal et le comportement sont donc étroitement liés.

c) Environnement versus génétique ?

A la base de toute cette construction cérébrale demeure un facteur majeur, l'expérience. Mais qu'en est-il de la génétique ?

Les premières études sur la part de ces deux facteurs dans le développement de l'animal ont été réalisées par Scott et Fuller (1965)¹⁰⁸. Ils ont démontré quelques idées fondamentales, comme l'importance de l'effet maternel dans l'exploration du chiot et l'absence de corrélation entre les paramètres physiques et les paramètres comportementaux, qui interdit la liaison entre un standard de race et un ensemble de comportements.

Il reste cependant une grande subjectivité sur le sujet, car en l'absence de tests comportementaux quantitatifs et d'études statistiques des populations, il est difficile de se prononcer.

Scott et Fuller suggèrent finalement que la génétique produit ses effets par la modification du développement cérébral et des organes sensoriels et donc des procédés d'apprentissage qui sont à la base de l'élaboration des relations entre les individus et l'environnement.

Caston (1993)¹⁸⁸ a émis l'hypothèse qu'il existe des prédispositions aux pathologies comportementales, ce qui n'implique pas nécessairement une transmission génétique : seul le terrain a une probabilité d'être hérité, et la fragilité d'un individu ne s'exprime finalement dans le phénotype que si le milieu le permet.

C'est donc l'environnement qui empêche ou favorise l'expression d'un gène.

Les effets du milieu et de la génétique évoluent en fonction du temps : à la naissance, l'environnement influence les comportements des différents individus de la portée, puis lorsque l'animal s'approche de l'âge adulte, l'influence de l'environnement diminue et celui de la génétique s'accroît.

Ceci ne signifie pas que la génétique n'intervienne pas dans le bas âge, bien au contraire, puisque les chiots d'une même portée ont des tempéraments différents, et ces tempéraments vont modeler l'environnement : face à un même milieu de vie, la génétique de chaque animal va créer son propre environnement, et ce milieu, pourtant identique, sera perçu différemment par chaque nouveau né ¹⁹⁴.

En ce qui concerne plus précisément le syndrome de privation sensorielle, certains auteurs envisagent une prédisposition génétique au sein de certaines lignées. La race pourrait intervenir, lors d'un défaut de stimulation pendant le développement, comme déterminant des comportements qui régulent la réponse au stress : la génétique pourrait en fait influencer l'expression des états anxieux.

Ainsi, les Beagles produiraient des réponses de retrait, de « freezing », alors que les terriers placés dans les mêmes conditions seraient plus affolés et donc plus remuants, au lieu d'être immobiles (Fuller et Clark, 1968) ²⁰⁹.

Mais la génétique, bien qu'agissant sur la façon dont l'anxiété se manifeste chez certaines races, ne détermine pas de façon certaine le niveau d'anxiété de ces races, même si des influences génétiques ont été envisagées pour des lignées familiales d'anxieux sociaux chez les singes rhésus, pour des lignées de souris timides ou anxieuses, pour des lignées de chiens phobiques ou prédisposés génétiquement à développer une phobie ²⁰⁹.

En effet, l'anxiété paroxystique pourrait apparaître surtout chez certaines races : doberman, setter irlandais, caniche nain par exemple ²⁰⁹.

Cependant, il y aurait également des prédispositions individuelles car ces troubles phobiques peuvent apparaître uniquement sur un seul individu de la portée ¹⁹⁴.

En fait, au-delà d'un réel facteur génétique, d'un gène codant pour des comportements phobiques, il semble que ce soit surtout la perception du milieu au moyen des organes sensoriels qui dépende de critères génétiques... comme le rideau de poils devant les yeux des Briards qui modifiera leur perception de l'environnement ou la surdité du dogue argentin, etc...

Cependant, il est objectif de remarquer que certaines races de chiens semblent d'avantage touchées, par exemple les races pour la garde ou la défense ; mais ceci ne tient en rien à la génétique, plutôt aux pratiques traditionnelles d'élevage qui recommandent, pour ce type de chien, le moins possible de contacts humains pour développer le caractère méfiant de l'animal. De la même façon, en ce qui concerne les races de compagnie sujettes aux phénomènes de mode, les chiots sont élevés de façon intensive et concentrationnaire pour accroître la rentabilité, provoquant par conséquent une diminution des stimulations proposées et un manque de sorties avant l'achat.

Certaines lignées, également, issues de mère atteintes d'un syndrome de privation, sont d'avantage touchées, mais là encore, la génétique n'intervient pas directement : il s'agit plutôt d'une transmission par apprentissage, ou d'un défaut de sécurisation des chiots par la mère, à l'origine d'un lien d'attachement déficient et d'une mauvaise exploration du milieu ¹⁹⁴.

Comme on le voit donc par ces quelques exemples, il est très difficile de dissocier génétique et environnement ; finalement, évitons de conclure trop vite à des facteurs génétiques avant d'avoir étudié précisément les différences influences.

Au bilan, il y a un lien très étroit entre la génétique et l'expérience : la génétique agit sur les capacités d'apprentissage par les modifications anatomiques, biochimiques et physiologiques du système nerveux central et des organes sensoriels, et l'expérience agit sur la génétique en favorisant ou en inhibant l'expression d'un gène. L'environnement et la génétique ont donc un même rôle modificateur mais non créateur des comportements.

Cependant, les parts respectives de l'hérédité et de l'expérience ne sont pas égales dans la mise en place des comportements, car le développement du système nerveux, par la maturation et la sélection des synapses sous l'influence des stimuli environnementaux, est directement dépendant de l'expérience fournie au jeune. Ceci explique que les comportements du chien dépendent en moyenne à 20% de son hérédité, et à 80% des apprentissages et expériences, en grande partie acquis au cours du développement (Dehasse, 1994) ¹⁹⁴.

Ainsi, le développement comportemental et l'harmonie des réponses comportementales sont directement dépendants de trois facteurs étroitement liés : la qualité du développement cérébral et la compétence des circuits neuronaux, la richesse et diversité des stimulations environnementales proposées au jeune animal, et l'hérédité.

C/ Déterminants de l'équilibre comportemental

a) Processus essentiels

Comme on l'a déjà évoqué dans le premier paragraphe, il existe trois processus essentiels dans la détermination de l'équilibre sensoriel et émotionnel, qui montrent l'importance du milieu dans lequel se trouve le jeune animal pour que son comportement s'organise normalement : le processus de socialisation, l'établissement du seuil d'homéostasie sensorielle et le lien d'attachement.

La socialisation est donc un facteur capital dans le développement correct du chiot : durant cette période d'interaction avec l'inconnu, le jeune animal constitue sa base de relations sociales, directement dépendante de la variété des contacts qui lui sont présentés durant les premiers mois de vie, et l'enrichissement de cette base de données définit la capacité sociale de l'animal, selon une dichotomie marquant les espèces amies, avec lesquelles il communique, et les espèces inconnues, avec lesquelles il ne communique pas.

L'homéostasie sensorielle, quant à elle, est la période la plus importante dans l'établissement d'une éventuelle privation sensorielle. Le seuil de tolérance et la base de données sensorielles établis durant cette période déterminent le niveau de stimulation auquel l'animal doit s'ajuster en activant des émotions appropriées (peur, indifférence) et en adoptant le comportement le plus adapté (investigation, fuite, agression, inhibition...). Ce seuil est acquis grâce au processus d'habituation.

Fox (1978) ¹⁹² a testé la réaction de chiots élevés en situation de restriction sensorielle, lorsqu'on les place pour la première fois dans un milieu hautement stimulant à l'âge de 12 ou 16 semaines : ils sont inhibés, apeurés et recherchent des environnements plus pauvres.

Wright (1983) ¹⁹⁹ a travaillé sur l'enrichissement ou l'appauvrissement des milieux de développement et notamment les conditions en chenil pour le chien.

Il démontre plusieurs aspects défavorables du milieu : milieu de développement pauvre en stimulations de toute sorte jusqu'à l'âge de 14 semaines, peu d'expérimentateurs (privation sociale), pas de manipulation (privation sensorielle), isolement des congénères (privation

sociale). Le chiot a donc manqué plusieurs apprentissages : les apprentissages sociaux et l'établissement du seul d'homéostasie sensorielle.

Caston (1993)¹⁸⁸, enfin, a constaté que les animaux élevés dans un milieu appauvri pendant 10 mois présentent une hyperexcitation motrice, des comportements stéréotypés et des troubles cognitifs.

Ces exemples soulignent l'importance d'un milieu de développement stimulant pour l'équilibre sensoriel et plus globalement, comportemental, du chien ; en effet, ils démontrent que la privation sensorielle ou sociale n'atteint pas seulement le comportement du chien dans ce domaine précis, c'est-à-dire sensoriel ou social, mais altère également la motricité, les processus cognitifs et la séquence comportementale normale du chiot.

Il faut également souligner le lien étroit entre la qualité de l'attachement du chiot à la mère et la construction d'une base de données sensorielles.

La capacité à explorer et donc à constituer une base de données primitive de bonne qualité est directement reliée à la notion de base rassurante. La mère est un point de départ pour aller découvrir le monde et venir se réfugier en cas de situation inquiétante.

Ceci justifie l'exploration classique « en étoile » chez le chiot avant 6 mois. Les chiots qui explorent le mieux sont ceux qui montrent un attachement rassurant¹⁹⁴.

L'équilibre futur du chiot, la large gamme de stimuli sensoriels enregistrés et sa capacité d'adaptation à des milieux différents, reliés à la richesse de ces contacts initiaux, dépend donc du lien d'attachement.

Harlow (1962)²⁰⁰ est l'un des premiers à remettre en cause les théories de l'attachement avec ses travaux sur le singe rhésus, en montrant, contrairement à ce que la psychiatrie laissait entendre jusque là, que l'attachement n'est ni un instinct primaire ni un conditionnement établi au cours des relations alimentaires entre la mère et le bébé.

Son expérience étudie la durée et la fréquence des contacts entre les singes et deux mannequins inertes, sur lesquels sont attachés les biberons de lait : l'un en fil de fer, l'autre recouvert de fourrure.

Les résultats montrent que les deux groupes de bébés singes boivent la même quantité de lait mais le temps passé avec la mère fourrure dépasse de très loin le temps passé avec la mère fil de fer. Si on introduit un objet étranger, source de stress pour le jeune singe isolé, il saute sur sa mère fourrure, et dès que la phase de peur est passée, il explore l'objet à partir de sa mère fourrure. Si cette dernière est absente, il se met en boule dans un coin de la pièce et n'explore plus rien.

Cette expérience démontre que l'objet rassurant (mannequin en fourrure) est le seul à permettre à l'animal de gérer une situation de stress, contrairement au mannequin fil de fer qui a un rôle purement alimentaire.

Ce résultat souligne donc, chez le singe, l'importance de la qualité du lien d'attachement comme base sécurisante dans la gestion des situations nouvelles. Cette donnée rejoint la nécessité d'un lien d'attachement correct du chiot à sa mère pour atteindre un bon équilibre émotionnel et une capacité d'adaptation satisfaisante.

Scott, Stewart et Deghett (1973)²⁰¹ font une synthèse de travaux antérieurs réalisés chez le chien et recensent les symptômes développés lors de séparation précoce de la mère et/ou des congénères.

Ils concluent que la séparation du chiot de sa mère génère un stress important immédiat, puis une réaction croissante de peur aux inconnus. Finalement, les symptômes développés correspondent à ceux d'une dépression.

Il est évident, est-il besoin de le préciser, qu'en amont du lien d'attachement se trouve la présence de la mère ; avant d'examiner la qualité de l'attachement, qui dépend entre autres des capacités maternelles de la femelle, il convient donc tout simplement de vérifier que la mère a été présente jusqu'à l'âge de 2 mois afin de jouer son rôle de sécurisation et de régulation des comportements et des émotions du chiot ¹⁹⁴.

De plus, il existe également un lien entre la richesse du milieu et l'absence de détachement de la mère : on a observé que les primates évoluant dans un milieu appauvri montrent un attachement très important à leur mère, que l'on peut qualifier d'hyper attachement pathologique ; cette observation a amené Bobitt (1968) à supposer que le détachement du jeune vis-à-vis de sa mère est un processus continu lié à l'attachement du jeune au milieu. En présence d'un milieu hypostimulant qui ne développe pas l'exploration du chiot, ce dernier se tourne d'avantage vers sa mère et, au lieu de s'en détacher pour reporter ce lien sur le milieu dans lequel il vit, il en résulte un hyper attachement du jeune à sa mère.

Il y a donc une relation bilatérale entre le milieu et le lien d'attachement : un bon attachement permet une large exploration et donc la constitution d'une base de données sensorielles de qualité, et un environnement suffisamment riche permet un détachement du chiot vis-à-vis de sa mère et un attachement au milieu. Il faudra donc tenir compte de cette interaction lors des conséquences d'une privation sensorielle et étudier la présence de la mère et la qualité de l'attachement entre la mère et le chiot.

b) Facteurs de risque

Les trois mécanismes que l'on vient de détailler sont des piliers du développement de l'animal, et leur altération lors d'une privation sensorielle conduit à la genèse de troubles comportementaux ; mais quels sont les facteurs susceptibles d'altérer ces processus ?

Le premier facteur de risque constitue l'absence de stimuli sensoriels, sociaux ou émotionnels dans le milieu de développement du jeune animal, comme on l'a déjà signalé ; cependant, il faut souligner ici une idée majeure : ce n'est pas le déficit de stimuli en lui-même qui est délétère pour l'animal, mais l'*inadéquation* entre le milieu dans lequel l'animal s'est développé jusqu'à l'âge de 3-4 mois et le milieu dans lequel il est amené à grandir.

Un animal soumis à une privation sensorielle ne révèle les symptômes que lorsqu'il est placé dans un milieu plus stimulant, comme on l'illustrera par les cas cliniques. Ceci constitue donc la clé du développement de troubles comportementaux : le déficit sensoriel ne représente rien de façon isolée, mais se situe par comparaison avec le milieu de vie définitif du chien.

C'est donc la différence en qualité et en quantité de stimuli reçus par le chiot entre son milieu initial et son milieu adulte qui détermine le risque qu'il ne soit capable ni d'adapter son référentiel sensoriel, ni d'atteindre son équilibre émotionnel ; les observations cliniques confirment qu'il est beaucoup plus aisé de transférer l'animal d'un environnement hautement stimulant (par exemple, un milieu urbain) vers un environnement hypo stimulant (par exemple, un milieu rural) que l'inverse. On verra plus loin quelles sont les conséquences d'un tel écart.

Le second facteur de risque représente l'absence d'autres espèces, homme ou animal, dans le milieu de développement du chiot ; ce déficit génère, comme on l'a vu, un isolement social susceptible d'entraîner des troubles cognitifs, comme on l'a déjà vu, et comportementaux, comme on le verra plus loin.

Le troisième facteur de risque est basé sur le caractère de la mère et sur la qualité du lien d'attachement ; un attachement sécurisant permettra une exploration correcte du milieu, d'où l'acquisition de nombreuses références sensorielles.

Une mère craintive, peu maternelle, débordée par une portée trop nombreuse ou tout simplement absente facilitera donc un attachement peu apaisant et rendra plus difficile la recherche des stimuli par le chiot. En conséquence, un déficit de gestion des informations, même dans un milieu très stimulant, et les troubles comportementaux qui en découlent ¹⁹⁴.

Enfin, un point important est l'*interaction* de l'animal avec les stimuli ; il ne suffit pas de lui montrer des situations ou objets stimulants à travers une vitre, il doit pouvoir entrer en contact et interagir avec eux pour les enregistrer correctement et pouvoir réutiliser la trame de référence élaborée à leur contact.

2. Conséquences comportementales d'une privation sensorielle

Ainsi, les conditions d'élevage des jeunes animaux, en particulier les chiots, sont directement responsables des futurs comportements de l'adulte.

A/ Activité motrice et comportement exploratoire

On a montré, dans les conséquences neuronales, que l'environnement ne modulait pas seulement le cortex sensoriel, mais aussi le cortex moteur, plus précisément la densité d'épines dendritiques et la complexité de l'arborisation dendritique des couches II/III du cortex moteur chez le Singe en situation de privation sensorielle et sociale ⁸³.

On peut donc s'attendre à une répercussion motrice de cette modification neuronale.

a) Environnement et activité motrice

Examinons les effets d'une privation sociale et d'une privation sensorielle sur le comportement moteur, à travers deux expériences. L'activité motrice ou locomotrice regroupe tous les mouvements de l'animal, à savoir déplacements, reniflement, escalade, position debout...

Rosenzweig et Bennett (1969) ¹²⁶, dans leur étude comparative chez le rat et la gerbille, déjà présentée auparavant, ont réalisé des observations comportementales chez les animaux EC, SC ou IC.

Ils ont constaté des différences entre les animaux EC, SC et IC dans la tolérance à la manipulation et dans la réaction au contact humain ; l'activité générale est modifiée uniquement chez les rats, avec les rats EC plus actifs que les rats SC, eux-mêmes plus actifs que les rats IC. En revanche, chez les gerbilles, les niveaux d'activité semblent comparables entre les trois groupes.

Guyot, Cross et Bennett (1980) ²⁰² ont testé les effets d'un isolement social précoce sur le comportement social, exploratoire et locomoteur de jeunes chats ; ils définissent quatre

groupes d'élevage : mère/fratrie (MF), mère seulement (M), couveuse/fratrie (CF) ou couveuse seule (C), et testent les chatons dans une salle de jeu, sur plusieurs types de comportement, de l'âge de 2 à 6 mois et demi.

Les résultats montrent que les chatons M sont hyperactifs, dans les jeux sociaux comme dans les interactions avec les objets. Les chatons C ont un comportement social plus développé, et sont d'une façon générale excessivement grégaires, recherchant le contact social, alors que les chatons CF montrent un retard dans leur comportement social. De plus, les animaux privés de leur fratrie (M et C) n'apprennent pas les modes de communication sociale.

La privation du lien d'attachement avec la mère génère donc des anomalies de la communication sociale, avec une recherche excessive du contact social ou, au contraire, un retard dans le comportement social ; la privation de la fratrie génère des anomalies du comportement moteur et social, avec une hyperactivité ou une incapacité à intégrer les codes de communication.

Ces résultats suggèrent donc l'existence d'une modification du mode de communication et de l'activité motrice chez les chatons isolés, et ceci en fonction du type de privation sociale (fratrie ou mère).

Caston (1993)¹⁸⁸ a étudié plus précisément l'hyperactivité des chiens élevés en situation de restriction sensorielle : le niveau d'activité est six fois supérieur aux chiens élevés dans un environnement normal.

Cette hyperexcitation motrice s'accompagne d'une hyperexcitation en présence de femelles en chaleur, mais leur comportement sexuel n'est pas en place et ils dirigent leur excitation vers des comportements stéréotypés, et non vers les stimuli émis par la femelle. L'auteur interprète cette hyperactivité comme un déficit d'inhibition du cerveau sur la formation réticulée mésencéphalique, dû à une incompétence des circuits neuronaux sous l'influence de la privation sensorielle. Cette formation réticulée, ne subissant pas l'inhibition cérébrale, devient hyperactive et produit des comportements inadapés et non focalisés.

Heidbreder et al. (2000)¹⁶² soulignent eux aussi qu'une privation précoce chez le rat génère une hyperactivité locomotrice spontanée lorsque les animaux sont placés sur un terrain ouvert (« open field »).

Enfin, pour citer quelques idées chez le chat, il faut noter que la privation sensorielle précoce génère chez cette espèce une modification de l'habileté locomotrice et de l'agilité, avec une peur du vide, des sauts moins hauts et moins performants...

Et toute modification de l'environnement déclenche chez lui une réaction de « freezing », c'est-à-dire d'immobilité totale, sans évitement ni fuite (Vastrade, 1987)²⁰⁸.

Ces différentes expériences soulignent un désaccord des différents auteurs au sujet des répercussions exactes de la privation sociale ou sensorielle sur l'activité motrice, également variables en fonction des espèces.

Il semble cependant qu'il existe un effet de l'environnement sensoriel et social sur le niveau d'activité motrice des animaux, qui peut s'exprimer à la fois par une réduction et une augmentation marquées du comportement moteur.

b) Environnement et comportement exploratoire

L'exploration est un comportement naturel d'interaction entre l'animal et le milieu, qui génère des situations propices à l'apprentissage. Ces comportements particuliers que l'animal réalise pour collecter des informations sont importants car ils déterminent le type et la quantité d'informations qu'il peut obtenir du monde extérieur. Ce comportement exploratoire n'étant pas un comportement stéréotypé, il semble plausible que ces séquences comportementales d'exploration soient sujettes à une modification par l'expérience.

Comme on l'a vu au sujet des capacités cognitives d'un animal très stimulé, les performances de traitement des données des animaux issus d'un milieu de vie enrichi sont supérieures à celles des animaux élevés en situation de restriction sensorielle ; mais qu'en est-il précisément de l'influence des expériences sensorielles sur les stratégies de collecte des informations ?

-) Première mesure du comportement exploratoire : « open field »

Classiquement, les premières études qui ont évalué le comportement exploratoire utilisent le test d'« open field », qui correspond à un terrain divisé en plusieurs aires carrées matérialisées par des lignes ; la fuite de l'animal est empêchée par la présence de cloisons autour du terrain, d'un toit de plexiglas, et d'une porte d'entrée et de sortie.

Il s'agit alors de mesurer le nombre d'aires explorées, c'est-à-dire le nombre de carrés dans lesquels l'animal pose ses deux pattes antérieures, durant un temps réglementaire : ce nombre représente le score open field.

Fox et Spencer (1969)²⁰³ ont montré, dans leurs travaux sur le comportement exploratoire, que l'expérience sensorielle avant 16 semaines dans un nouvel environnement semblait critique pour le développement du comportement exploratoire. Ce dernier est en effet plus marqué, et évolue, lors de stimulations diverses, répétées, et de plus en plus complexes, contrairement aux chiots peu stimulés qui conservent une exploration limitée de l'inconnu. Le comportement exploratoire est donc le reflet du degré de complexité et de l'intensité de la stimulation, et son développement nécessite la répétition des stimulations et des expériences dans des environnements variés avant 16 semaines.

De plus, l'étude de Gardner et al. (1975)¹⁷⁸, déjà détaillée auparavant, étudie elle aussi les effets d'une privation sociale et/ou sensorielle sur le comportement exploratoire.

Ils utilisent pour cela le test d'open field, durant un temps réglementaire de 3 minutes.

Les résultats montrent que le nombre d'aires dans lesquelles les animaux ont pénétré est supérieur chez les animaux enrichis sur le plan sensoriel (92,7 carrés pour les animaux PE-SE et 91,6 pour les animaux PE-SI, contre 77 à 78 carrés pour les animaux PI-SE et PI-SI, (Cf. Fig. 43D).

Les résultats soulignent également que le facteur sensoriel est le principal déterminant des scores d'activité, alors que le facteur social a peu d'influence. L'enrichissement sensoriel génère donc un comportement exploratoire plus marqué que l'appauvrissement sensoriel.

Il semble donc reconnu que l'enrichissement sensoriel d'un milieu provoque, par rapport à un milieu pauvre en stimulations sensorielles, un comportement exploratoire plus marqué, et l'environnement social, par rapport au facteur sensoriel pur, n'aurait pas d'effets marqués sur ce paramètre. De plus, il semble que le comportement exploratoire augmente de façon proportionnelle au degré et à l'intensité de stimulations sensorielles présentes dans l'environnement de l'animal.

-) Limites

Cependant, d'autres études soulignent qu'un environnement appauvri peut générer une augmentation significative de l'ambulation chez les rats âgés de 30, 45 ou 60 jours (Jaiswal, 2001) ²⁰⁴.

Ces résultats peuvent s'expliquer par la présence de stress et d'anxiété chez les animaux privés, qui s'accompagne alors d'une augmentation de l'activité motrice. Il faut donc considérer le facteur anxiété dans les différentes études, car selon que les animaux seront ou non en proie au stress, les résultats peuvent être biaisés ²⁰⁴.

De plus, les résultats de ces études proviennent du fait que les auteurs comparent des conditions de privation IC et des conditions standard SC, et non des conditions EC versus IC : l'EC, on l'a vu, génère en lui-même une augmentation du comportement exploratoire, donc la comparaison avec l'IC est biaisée, et on n'a pas accès aux effets d'une privation sensorielle sur le comportement exploratoire ²⁰⁴.

Ceci illustre l'importance de faire attention à la comparaison que l'on réalise, et de toujours préciser les conditions de référence.

De plus, l'utilisation de l'« open field » dans l'évaluation du comportement exploratoire suggère quelques réserves en ce qui concerne son interprétation : plusieurs auteurs ont en effet montré que ce test génère un comportement de fuite plus qu'un comportement d'exploration (Welker, 1957) ²⁰⁵, et que la présence de l'expérimentateur peut favoriser des comportements de défense et d'évitement d'un prédateur (Suarez et Gallup, 1981) ²⁰⁶. Enfin, il est difficile, avec ce test, de différencier l'exploration réelle de la locomotion provoquée par un stress ou une anxiété.

En conséquence, certains auteurs ont tenté de trouver un autre moyen pour mesurer plus spécifiquement le comportement exploratoire en écartant les autres comportements ou les stressés susceptibles d'interférer avec cette mesure.

-) Seconde mesure du comportement exploratoire : interactions avec les objets

Renner et Rosenzweig (1986) ²⁰⁷ ont donc tenté de fournir des résultats sur l'activité spontanée d'un animal à rechercher les informations provenant de l'environnement, en utilisant d'autres méthodes que le test open field, et ont étudié dans quelle mesure cette stratégie d'exploration est modifiée par l'expérience.

Protocole

Ils ont pour cela utilisé 3 groupes de rats âgés de 25 jours, divisés en fonction du degré de stimulations sensorielles et sociales, IC, EC et SC, et soumis à ces environnements différentiels pendant 30 jours.

La procédure d'évaluation du comportement exploratoire est une mesure de l'interaction avec des objets.

Les auteurs utilisent pour cela un test analogue à l'open field, mais comportant plusieurs modifications capitales : premièrement, les observations sont réalisées par enregistrement vidéo (sessions de 10 minutes par jour, pendant deux jours consécutifs), ce qui élimine la présence humaine qui peut être perçue comme prédatrice par les animaux ; deuxièmement, le sujet a la possibilité de rester hors du terrain, dans la boîte de départ, ce qui garantit la liberté d'explorer, et n'impose aucune contrainte de mouvement à l'animal ; enfin, l'éclairage est faible et indirect.

Toutes ces modifications éliminent les causes de biais présentes dans un test open field classique. De plus, les quatre aires qui composent l'arène ne sont pas vides, mais chacune contient un objet placé en son centre, qui font que l'animal se sent moins exposé que dans une aire ouverte (Cf. Fig.45A).

Les objets utilisés sont classés en quatre catégories, en fonction de leur capacité à être manipulés et de leur familiarité avec les animaux : les objets familiers (F), c'est-à-dire avec lesquels les animaux ont déjà eu des contacts, et non familiers (U), c'est-à-dire inconnus ; et les objets manipulables (M), car suffisamment légers pour que l'animal puisse les déplacer facilement, et non manipulables (N), car trop lourds.

De plus, plusieurs degrés d'interaction sont définis : contact nasal lorsque l'animal renifle l'objet, contact avec les pattes, escalade de l'objet, morsure de l'objet (comportements intentionnels), et collision avec l'objet (comportement non volontaire).

Enfin, huit catégories de comportements indépendants des objets sont définies : coup de patte ou reniflement dans l'arène, marche/trot, position assise/immobile, toilette, mictions/défécation, bâillement/étirement, position cabrée, position figée. Ces comportements correspondent soit à des comportements d'exploration (locomotion, investigation de l'arène), soit de peur et d'émotions (défécation, toilette, attente dans la boîte de départ).

Le protocole de scores est basé sur la présence ou l'absence de comportements particuliers durant des périodes de 6 secondes consécutives. Les résultats se donneront donc en nombre de périodes de 6 secondes, ou en pourcentage (sur 100 périodes).

Résultats

- Comportements indépendants des objets (Cf. Fig. 45B):

Les résultats ne mettent pas en évidence de différences entre les groupes en ce qui concerne l'activité locomotrice totale, l'investigation de l'arène, le comportement de toilettage, le volume urinaire et le temps passé dans la boîte de départ avant le début de l'exploration.

En revanche, il existe des différences pour les entrées dans les zones contenant un objet (zone 1, 2, 3 ou 4) et les entrées dans la boîte de départ : les animaux EC restent plus longtemps dans les zones contenant un objet que les animaux SC, et entrent moins fréquemment dans la boîte de départ par rapport aux animaux SC (Cf. Fig. 45B).

- Comportement d'interaction avec les objets :

Si le temps total passé dans les zones contenant un objet est significativement différent entre les groupes, il n'existe pourtant pas de différence dans le nombre total de périodes d'interaction avec les objets : les conditions environnementales n'ont donc pas d'effet significatif sur la durée d'interaction.

En revanche, la capacité des objets à être manipulés est un facteur significatif : les objets non manipulables représentent un nombre plus important de périodes d'interaction (Cf. Fig. 45C).

En comparant le nombre de périodes d'interaction et le temps passé dans une zone, il est possible de calculer la probabilité que le sujet, une fois entré dans la zone, interagisse avec l'objet.

Il existe alors un effet significatif des conditions environnementales : après leur entrée dans la zone, les animaux EC ont une probabilité inférieure d'interagir avec les objets, par rapport aux sujets IC. Le caractère de familiarité des objets exerce également une influence sur cette

probabilité : il est plus probable que les animaux interagissent avec les objets connus qu'avec les objets inconnus (Cf. Fig. 45D).

En ce qui concerne la catégorie des comportements d'interaction (contact nasal, contact avec les pattes, morsure, escalade, collision), seule la morsure et l'escalade sont différentes entre les groupes.

Pour les quatre catégories de comportements intentionnels (contact nasal, contact avec les pattes, morsure et escalade), il existe un effet significatif de la capacité de l'objet à être manipulé : pour chaque comportement, les objets non manipulables déclenchent des niveaux plus importants du comportement étudié.

La mesure du déplacement des objets suggère que les animaux EC mettent d'avantage en mouvement les objets manipulables que les animaux SC.

Si l'on compare les résultats selon les quatre catégories d'objets (FN, FM, UN et UM), on constate que pour les objets familiers/non manipulables (FN), il existe une différence significative pour le comportement de contact avec les pattes, pour lequel les animaux IC ont des niveaux supérieurs aux animaux SC, et pour lequel les animaux EC ont les niveaux les plus bas.

Pour les objets familiers/manipulables (FM), il n'existe pas de différences entre les comportements, mais les animaux EC déplacent d'avantage ces objets au cours de leurs interactions.

Pour les objets non familiers/manipulables (UM), il existe des différences significatives dans les niveaux d'escalade, de morsure, et de mouvement d'objet ; pour ces trois comportements, les animaux EC ont les niveaux les plus élevés.

Enfin, les auteurs ont voulu quantifier la diversité des comportements utilisés lors des interactions avec les objets : le nombre de périodes d'interaction contenant des comportements représentant une implication importante (escalade, morsure ou collision) est mesuré, et le rapport entre ce nombre et le nombre total de périodes d'interaction est calculé, et définit l'index de diversité (DI).

Cet index montre des différences significatives pour le groupe, avec les animaux EC qui possèdent les DI les plus élevés, mais aussi pour la capacité de l'objet à être manipulé et pour sa familiarité, avec les objets connus possédant des DI plus élevés que les objets inconnus (Cf. Fig. 45E).

Conclusion

Cette expérience montre donc qu'il n'existe pas de différence entre les animaux EC, SC et IC pour les comportements indépendants des objets (activité locomotrice, investigation de l'arène, défécation, toilette), ainsi que pour la durée totale d'interaction avec les objets, malgré les différences dans le temps passé dans les zones contenant ces objets.

En revanche, il existe des différences dans le comportement d'interaction avec les objets : les animaux EC montrent une diversité de comportements d'interaction significativement plus grande en ce qui concerne les objets manipulables.

Il est important de noter qu'aucune des mesures habituelles de l'exploration (locomotion), de la peur ou du degré émotionnel (défécation, toilette, temps d'attente dans la boîte de départ) ne montrent de différence significative entre les groupes.

Ces résultats supportent l'hypothèse que ce test d'interaction avec les objets minimise effectivement les réactions qui peuvent être rattachées au stress, et permet d'étudier précisément le comportement exploratoire.

Les différences d'interaction avec les objets ne correspondent pas à des différences dans la volonté d'interagir avec les objets, mais plutôt à des différences concernant ce que l'animal fait de l'objet après qu'il a interagi avec. Dans ces différences d'interaction, deux variables importantes émergent : le niveau d'expérience de chaque animal, et les caractéristiques de l'objet lui-même.

En ce qui concerne la familiarité de l'objet pour l'animal, il y a peu d'évidences que cette caractéristique influence de façon significative les comportements dirigés vers l'objet. Bien que la probabilité que les rats interagissent avec des objets familiers soit plus grande, il n'existe pas de différence dans les comportements individuels, dans le nombre de périodes d'interaction, ou dans le temps total d'interaction.

Il n'est donc pas justifié de conclure de cette étude que les rats considèrent les objets familiers et les objets nouveaux d'une façon différente.

En ce qui concerne la capacité des objets à être manipulés, elle est déterminée par leurs caractéristiques physiques : les objets manipulables offrent aux animaux une gamme plus large et diverse de réactions sensorielles, comparés aux objets non manipulables.

Les résultats indiquent que les animaux EC ont une meilleure aptitude que les autres à profiter de cette variété de réactions. Alors que les animaux EC et SC ont des niveaux similaires de diversité comportementale dans leur investigation des objets non manipulables, les animaux EC montrent une diversité plus grande que les autres groupes dans leurs interactions avec des objets manipulables.

De plus, les animaux EC interagissent plus facilement avec les objets manipulables, et ce en déplaçant ces objets. Il est clair que les stratégies d'interaction avec les objets des animaux EC sont influencées par leur expérience antérieure avec d'autres objets, et qu'ils ont appris à appréhender les nouveaux éléments de leur environnement, ce qui est beaucoup moins évident dans le répertoire comportemental des autres rats.

On peut donc conclure que les animaux EC et les animaux IC récoltent les informations du milieu de façon différente, donc qu'il existe une influence des conditions environnementales sur le comportement exploratoire.

De plus, l'idée phare de cette étude reste la démonstration que les animaux modifient leurs stratégies d'exploration dans une situation qui offre de nouveaux stimuli, et cette modification repose sur leur expérience précédente dans une situation différente.

-) Exemples chez le chien

Wright (1983)¹⁹⁹ a étudié les effets de différentes conditions d'élevage sur le comportement exploratoire du chiot, en mesurant non pas un nombre d'aires explorées, mais un temps d'exploration, fonction du degré de manipulation que l'animal a reçu au cours de ses premiers mois de vie.

Le résultat montre que les chiots manipulés consacrent plus de temps au comportement exploratoire en présence de nouveaux objets que les chiots élevés sans manipulation.

Fox et Spencer (1969)²⁰³ ont étudié le comportement du chien en situation de privation sensorielle expérimentale, et constatent que l'animal montre une nette préférence pour les stimuli simples (objets de forme simple, boîte vide, lumière...), par rapport aux stimuli plus complexes (miroir, image complexe, autre individu...).

Vastrade (1987)²⁰⁸ résume les modifications du comportement exploratoire, et plus généralement de l'interaction entre l'animal et son milieu, chez un jeune animal privé de stimuli sensoriels.

Elle souligne elle aussi la possibilité d'obtenir à la fois une hypo et une hyper activité : soit le chien ne présente aucun comportement exploratoire, aucune investigation du milieu, une inhibition motrice totale, et adopte une position de repli dans un coin, avec éventuellement des mictions émotionnelles ; soit il se déplace en permanence, de façon stéréotypée, court après sa queue, explore tout mais sans réellement fixer son attention sur quoi que ce soit.

L'évaluation du comportement exploratoire par le test open field démontre que l'exploration est augmentée chez les animaux élevés dans un milieu enrichi ; cependant, la privation sensorielle, par son caractère anxiogène, peut aussi générer une augmentation de l'exploration : il faut donc faire attention au facteur stress qui peut biaiser les résultats.

L'évaluation du comportement exploratoire par le test d'interaction avec différents objets démontre que les animaux EC interagissent plus facilement avec les objets, selon une diversité d'interaction plus importante, et que leurs stratégies d'appréhension des nouveaux objets sont bien supérieures aux animaux IC ou SC.

Ainsi, dans les deux cas, le comportement exploratoire est influencé par les conditions environnementales, et la privation sensorielle génère une capacité à récolter les informations extérieures bien inférieure à des animaux élevés en milieu enrichi, qui sont capables d'utiliser leurs expériences passées pour interagir et explorer l'environnement.

B/ Comportement social

Le comportement social correspond à l'ensemble des relations que l'animal peut et doit avoir avec les autres membres de son espèce, mais aussi avec les membres d'une espèce autre que la sienne : cela représente, avec les autres espèces, la tolérance à la manipulation, la réaction au contact et l'accueil d'un nouveau venu, et au sein de son espèce, les codes de communications et le comportement sexuel.

a) Comportement social intra spécifique : communication et reproduction

D'une manière générale, le chien privé ne s'intéresse pas aux individus de son entourage ; il ne joue pas, n'imité pas, n'aboie pas, ne se défend pas, et ne remue jamais la queue, ce qui caractérise une attitude d'indifférence totale à l'égard du milieu extérieur²⁰⁸.

Conséquence du déficit d'acquisitions de base normalement réalisées au cours de la période de socialisation, l'absence d'identification du chien en tant que membre de l'espèce canine perturbe la totalité de ses codes de communication avec les autres chiens.

Placé devant un miroir, il ne montre aucun intérêt pour son image, alors qu'un chien correctement socialisé remue la queue, renifle le miroir, adopte une posture d'invitation au jeu (Fox, 1971)¹⁹³.

Placé dans un groupe de chiens, il ne cherche pas le contact et ne répond pas aux stimuli sociaux spécifiques ; on note plutôt un isolement vis-à-vis du groupe, et une absence de réponse aux attitudes d'appels au jeu.

En cas de conflit, on constate systématiquement une attitude de soumission, avec une absence permanente de comportement de dominance et de comportements agressifs¹⁹³.

Les rongeurs montrent eux aussi de nombreuses conséquences lors d'une privation sociale : les jeunes rats privés d'interactions sociales font preuve de difficultés à appréhender un nouvel environnement et interagissent beaucoup moins avec un objet de jeu lorsqu'ils sont placés en situation ouverte ; en revanche, on note un degré supérieur de jeux sociaux, une

tendance importante à engager le combat et à choisir, en récompense, l'interaction sociale plus que la récompense alimentaire²¹⁰.

Chez les hamsters, espèce définie comme solitaire, on pourrait supposer que les conséquences d'une privation sociale sont moins importantes, et que ces animaux sont moins sensibles à cette privation. En fait, Guerra et al. (1999)²¹⁰ démontrent que ces animaux sont tout autant affectés : les jeunes hamsters privés partiellement ou totalement d'interactions sociales avec leurs pairs passent d'avantage de temps au contact corporel et à l'activité de jeu social. De plus, la mère ne peut pas compenser l'absence des congénères sociaux, même si elle participe aux jeux sociaux.

En effet, les interactions sociales se réalisent préférentiellement entre des jeunes d'âge équivalent, et ce type d'interactions est capital dans le développement car il fournit aux animaux une opportunité de pratiquer le répertoire comportemental nécessaire à l'âge adulte. De plus, le facteur important, lors d'interactions sociales, est le contact corporel des jeunes animaux, c'est-à-dire la stimulation somesthésique²¹⁰.

L'étude des rongeurs montre donc, comme chez le chien, le rôle capital des stimuli sociaux lors des premiers mois de vie, nécessaires à l'apprentissage des codes de communication, à la pratique du répertoire comportemental adulte et à la perception de stimuli somesthésiques.

Il est également intéressant d'étudier l'influence du milieu sur le comportement social du porc d'élevage : Olsson et al. (1999)²¹¹ suggèrent que les animaux privés ont des difficultés à établir une hiérarchie sociale normale et sont plus agressifs que leurs congénères EC : la confrontation avec des pairs inconnus est plus difficile, et les conséquences de ces interactions sont plus durables et plus sérieuses chez ces mêmes animaux.

Quant au comportement reproducteur, il est quasiment impossible : le chien privé refuse l'accouplement comme il refuse tout contact avec les autres. S'il s'agit d'une femelle, les chaleurs peuvent être perturbées, et on peut observer des déficiences majeures du comportement maternel : agalactie d'anxiété, rejet des nouveaux nés... S'il s'agit d'un mâle, le comportement sexuel est mal orienté (tête, train antérieur, cuisse de la femelle...), et la saillie ne peut se réaliser correctement (Beach, 1968)²¹².

Mason (1960)²¹³ et Harlow (1962)²¹⁴ ont trouvé des résultats similaires chez les singes rhésus placés en isolement total jusqu'à l'âge de 18 mois : chez la femelle, on note une déficience très nette du comportement maternel allant jusqu'à des comportements agressifs vis-à-vis du nouveau né, et chez le mâle, un patron moteur d'accouplement incomplet. Il peut cependant exister un comportement sexuel chez ces animaux, dirigé vers une espèce à laquelle il a été socialisé.

On peut également citer quelques observations chez le chat ; comme chez le chien, un isolement sensoriel et social précoce génère une modification des relations sociales, avec, au lieu de l'indifférence notée chez le chien, une agressivité permanente à l'égard de ses congénères : morsures, griffures sans inhibition et sans contrôle, stimulation du comportement agressif lors d'une attaque, stéréotypies...²⁰⁸.

On voit donc, chez ces différentes espèces, la large gamme de répercussions d'une privation sociale, que ce soit sur l'agressivité (absence chez le chien, présence chez le chat et le porc), sur l'établissement des relations de hiérarchie sociale (dominance chez les porcs, soumission chez le chien), et sur l'intégration des codes de communication sociale et des comportements adultes.

b) Comportement social inter spécifique : communication et manipulation

Rosenzweig et Bennett (1969)¹²⁶, dans leur étude chez la gerbille, ont réalisé des observations sur le comportement social des animaux EC, SC ou IC à l'égard des expérimentateurs.

Ils ont constaté que les gerbilles EC étaient facilement excitables mais sans difficulté à manipuler lorsqu'elles étaient placées dans le protocole de test quotidien : elles tentent d'éviter la main de l'expérimentateur, mais ne se débattent pas lorsqu'elles sont attrapées. En revanche, les animaux IC ou SC, qui ne sont manipulés que pour la pesée hebdomadaire, essaient souvent de s'échapper ou de mordre.

De manière similaire chez le chien privé, on observe essentiellement de la peur vis-à-vis de l'homme, une absence de tolérance de la présence humaine, se répercutant au niveau des distances entre les individus, mais aussi un comportement de fuite et d'évitement du contact, comme chez les gerbilles et les rats (Fox, 1968)²¹⁵.

En cas de contact trop rapproché, la posture adoptée est typique d'une manifestation de peur : dos voûté, queue entre les jambes, oreilles plaquées en arrière ; dans une situation fermée, ces animaux peuvent présenter une agressivité très dangereuse en raison de l'absence d'apprentissage correct de l'inhibition de la morsure.

Chez le chat, la privation sociale est une situation fréquente à la campagne, lorsque la mère chatte cache sa portée dans un coin et ne lui permet de sortir qu'à un âge avancé ; beaucoup moins social que le chien à la base, le chat peu ou pas socialisé se montrera craintif et intouchable, peu dangereux car inapprochable²⁰⁸.

Il existe donc de nombreuses évidences de modifications du comportement social lors d'une altération de l'environnement social en début de vie.

C/ Elaboration des référentiels émotionnels/sensoriels et capacité adaptative

a) Habituation/Sensibilisation, Généralisation/Anticipation : processus adaptatifs ou pathologiques

L'habituation et la sensibilisation, que l'on a déjà vus sommairement pour leur intervention dans l'apprentissage, mais aussi la généralisation et l'anticipation, sont des processus qui définissent la réactivité de l'animal à son environnement.

La sensibilisation est un processus qui entraîne une augmentation progressive des réactions vis-à-vis d'un stimulus déclencheur donné, et l'habituation, processus inverse, entraîne une disparition progressive des réactions vis-à-vis d'un stimulus ou d'une catégorie de stimulus lorsque l'animal est exposé régulièrement à celui-ci¹⁹⁶.

La généralisation est le processus qui permet d'associer plusieurs stimuli semblables et de produire une réponse comportementale lors de l'apparition d'un stimulus ressemblant (mais pas identique) au stimulus déclencheur spécifique¹⁹⁶.

L'anticipation, enfin, est un processus d'apprentissage qui permet à l'animal de réagir en avance par rapport à l'apparition d'un stimulus qu'il connaît. Ce processus nécessite la mémorisation du contexte et n'est possible qu'après un début de sensibilisation.

Ces processus peuvent être à la fois adaptatifs et pathologiques : ils sont utiles à l'organisme car ils sont protecteurs et permettent de déterminer les réactions de l'animal à un environnement donné, comme on vient de le voir.

Mais il arrive que ces mêmes processus, à la suite d'une amplification ou d'une absence provoquée par des conditions de privation précoce, entraînent une diminution de l'adaptation au milieu. Ils peuvent donc être responsables d'une évolution pathologique (Dehasse, 1994)¹⁹⁴.

L'absence ou l'insuffisance d'habituation suite à certaines conditions environnementales précoces provoque une interférence des stimulations inutiles avec la mise en place des référentiels émotionnel et sensoriel, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

La sensibilisation amplifiée, comme c'est le cas dans certains troubles du développement, donc pathogène, entraîne une réaction d'alerte accrue et plus invalidante à chaque présentation du stimulus.

Enfin, la généralisation pathogène, entraîne une réaction d'alerte accrue, plus invalidante à chaque présentation du stimulus ressemblant et lors de stimuli de plus en plus dissemblables.

b) Définition du seuil émotionnel

L'habituation permet à l'animal de trier la masse de stimuli environnementaux qui arrivent au niveau de ses organes sensoriels à chaque instant et de ne retenir que les situations qui ont des conséquences émotionnelles pour lui (plaisir, douleur). Il établit ainsi son degré de stabilité émotionnelle face aux stimulations extérieures, ou seuil d'homéostasie émotionnelle, qui lui permet de contrôler ses réactions face à une nouveauté et de maîtriser ses réponses comportementales adaptatives¹⁹⁶.

Si l'habituation ne se réalise pas correctement, comme c'est le cas dans une privation précoce, l'animal continue à répondre à tous les stimuli fournis par l'environnement ; son niveau de « bruit » moyen supportable est alors très faible, et son seuil d'homéostasie très bas : toute modification ou changement du milieu, même infime ou insignifiante, provoque donc une réaction émotionnelle démesurée qui interfère avec les capacités d'apprentissage, comme on l'a vu, mais aussi avec la concentration et la réponse de l'animal¹⁹⁶.

Le degré de stabilité émotionnelle d'un animal dépend donc directement de la quantité et de la nature des stimuli qui lui sont présentés au cours de sa période sensible.

L'expérience de Fernandez-Teruel et al. (1997)²¹⁶ souligne le rôle de la richesse du milieu et de la manipulation néonatale dans la quantité de manifestations comportementales de l'« émotionnalité » et de l'anxiété chez les rats : de nombreuses manipulations précoces des animaux réduisent la majorité des signes d'émotion ou d'anxiété, tandis que l'enrichissement du milieu augmente leur recherche de nouveauté.

La privation sensorielle, en perturbant le processus normal d'habituation, définit un niveau d'homéostasie émotionnelle très bas, c'est-à-dire une absence totale de stabilité émotionnelle face aux situations nouvelles, qui se répercute sur la capacité adaptative de l'animal, comme on le verra plus loin.

c) Mise en place des référentiels sensoriels

L'habituation permet également la constitution et l'enrichissement de la base de données sensorielles de l'animal, par l'enregistrement des stimuli importants fournis dans ses débuts de vie.

Cette base de données, directement dépendante de la variété et de la nature des stimulations présentées durant la période d'interaction avec l'inconnu, est capitale en tant que trame de référence utilisée pour appréhender les stimuli nouveaux.

En effet, l'absence d'habituation suite à une situation de privation sensorielle ne permet pas à l'animal d'enregistrer les stimuli sensoriels adéquats, l'empêchant ainsi de définir son seuil de tolérance sensorielle ¹⁹⁶.

De plus, comme on l'a vu précédemment, une privation sensorielle précoce perturbe l'élaboration du seuil d'homéostasie émotionnelle, donc l'équilibre émotionnel de l'animal : ce dernier est alors amoindri sur ses capacités d'apprentissage, très dépendantes de la stabilité émotionnelle de l'individu, et ne peut mémoriser correctement les stimuli présentés afin de créer sa base données sensorielles et d'avoir des références nécessaires au bon fonctionnement de sa mémoire associative.

La privation sensorielle, par son influence sur l'habituation et sur la stabilité émotionnelle d'un animal, empêche donc la détermination du seuil de tolérance sensorielle et la mémorisation des références nécessaires à la création d'une base de données possédant une gamme de stimulations sensorielles aussi large que possible.

d) Capacités discriminatives et adaptatives

L'expérience de Denenberg et Karas (1960) ¹⁸⁷ illustre le rôle de l'expérience précoce sur le niveau émotionnel et sur la réponse comportementale adaptative des rats.

En effet, comme le montrent leurs résultats, les animaux contrôles, qui ne sont pas manipulés avant l'âge de 21 jours, sont très émotifs et répondent de façon disproportionnée au signal ; dans leur panique, ils ont de grandes difficultés à trouver la porte d'échappement.

Les animaux manipulés pendant les vingt premiers jours de vie ont également de faibles capacités de réactivité, mais pour une raison très différente : ils ne sont pas du tout réceptifs, pas du tout émotifs, et certains sont capables de s'asseoir sur la grille électrique, et de ne réagir que partiellement à la décharge électrique.

En revanche, les animaux manipulés pendant les dix premiers jours de vie ou pendant les dix derniers jours avant le sevrage ont un degré émotionnel intermédiaire et évitent facilement le choc électrique en réponse au signal.

Cette expérience illustre la perturbation du processus d'habituation chez les animaux trop ou pas assez manipulés, responsable d'un déséquilibre émotionnel les rendant inaptes à répondre de façon adaptée à un signal donné.

Les capacités discriminatives du chiot dépendent donc directement de la qualité des stimulations du système nerveux pendant le développement : chez un chien privé, la réponse émotionnelle sera la même que la stimulation soit forte ou faible. Il sera donc incapable de développer des stratégies adaptatives.

De plus, un déséquilibre émotionnel rend la majorité des stimuli intenses par rapport aux capacités de gestion émotionnelle de l'animal : les seuils de tolérance étant bas, de nombreux stimuli sont plus élevés en intensité ou en fréquence que le degré tolérable par l'animal. Ceci favorise la sensibilisation et la généralisation pathogènes, qui élèvent le niveau émotionnel au-delà du seuil, provoquent une réaction d'alerte inadaptée et diminuent les capacités discriminatives de l'animal¹⁹⁴.

Enfin, l'enrichissement de la base de références sensorielles par habituation permet à l'animal de réagir de façon adaptée face à des stimuli, grâce aux propriétés associatives de la mémoire. Un animal privé qui n'aura que peu de références en matière de stimulation sensorielle sera incapable de réagir correctement à une nouvelle stimulation, car incapable d'associer cette dernière à une trace sensorielle mémorisée au cours de la période sensible. La richesse sensorielle définit donc la capacité adaptative de l'animal.

Il faut également retenir qu'un animal anxieux, comme c'est le cas d'un animal privé précocement de stimuli, est un animal en proie à une peur permanente, sans objet déclencheur identifié, c'est-à-dire qui réagit à n'importe quelle variation de l'environnement : c'est donc exactement la définition d'un animal qui a perdu toute capacité adaptative.

De même, l'inhibition pathologique présente au stade de la dépression (par exemple stade 3 d'un syndrome de privation sensorielle) est un processus qui empêche toute réponse de l'organisme à une situation donnée, donc annule toute capacité d'adaptation de l'animal à un environnement variable ou nouveau.

Les manifestations comportementales potentielles de la privation sensorielle, à savoir anxiété et dépression, correspondent donc à une perte de tout comportement adaptatif (Pageat, 1986)¹⁹⁷.

La privation sensorielle, par son action sur l'habituation et l'apprentissage en général, génère donc des anomalies au niveau physiologique (établissement des seuils d'homéostasie sensorielle et émotionnelle) mais aussi comportemental (anxiété et inhibition), entraînant ainsi une diminution partielle ou totale de la flexibilité comportementale de l'animal, c'est à dire de sa capacité à modifier sa stratégie comportementale face à un nouveau challenge pour produire une réponse adaptée et susceptible de résoudre le problème.

Réexaminons plus précisément la modification des traits comportementaux provoquée par une privation sensorielle, par action sur les processus autres que l'habituation.

D/ Phobies et comportements anxieux

Les conditions de développement précoce peuvent également déclencher des réactions de crainte ou de peur inadaptées.

La crainte et la peur sont des réactions face au danger, éprouvées respectivement en milieu ouvert et fermé¹⁹⁶.

En effet, le chien élevé en milieu de privation sensorielle avant l'âge de trois mois présente souvent des prédispositions à des mécanismes psychologiques, comme la sensibilisation et la généralisation à un degré pathologique, et développe des phobies et des états anxieux¹⁹⁴.

Voyons à présent concrètement les conséquences d'une privation sensorielle sur les différents états comportementaux¹⁹⁶.

a) Phobie ontogénique

Un milieu pauvre en stimuli au cours de la période sensible, en empêchant le processus d'habituation, provoque l'apparition de réactions de crainte ou de peur vis à vis des stimuli que l'animal n'a pas rencontrés lors de cette période.

De plus, la pauvreté du milieu favorise la sensibilisation et la généralisation pathogènes. Ces deux évolutions pathologiques de processus initialement adaptatifs sous l'influence d'une privation sensorielle peuvent amener l'individu à un état phobique : il réagit alors de façon disproportionnée (sensibilisation) à un ou plusieurs groupes de stimuli (généralisation) ¹⁹⁴.

La phobie est une réaction de peur ou de crainte amplifiée au-delà de la réponse adaptative habituelle, par rapport à un ou plusieurs stimuli ne présentant pas de danger réel pour l'animal. Dans le cas d'une privation sensorielle précoce, elle apparaît à la suite d'un développement dans des conditions peu stimulantes : il s'agit d'une phobie ontogénique ¹⁹⁶.

Au stade 1, la phobie s'exprime par les modifications neuroendocriniennes que l'on a déjà évoquées : les mécanismes liés à la sensibilisation se traduisent par une augmentation de l'activité des structures noradrénergiques, avec les manifestations neurovégétatives correspondantes et les altérations comportementales associées (hypervigilance et hyperesthésie, agressivité incontrôlée, fuite) ¹⁹⁶.

Ce stade de la phobie simple, lors d'une généralisation avec anticipation, peut évoluer vers le stade de la phobie complexe : l'animal réagit alors de façon phobique aux stimuli annonceurs du stimulus déclencheur et, peu à peu, par anticipation, le contexte devient alors déclencheur.

A ce stade de phobie complexe, l'animal a de grandes difficultés à vivre normalement dans un milieu perçu comme hostile, et réagit par de nombreuses réponses d'évitement.

L'*évitement* est une conduite qui isole le chien de la réalité ; quand cette conduite s'associe à l'*anticipation*, l'animal devient phobique d'un stimulus inconnu, simplement parce qu'il est associé à un autre élément appartenant au contexte du stimulus initialement déclencheur ¹⁹⁶.

Les mécanismes liés à l'anticipation se traduisent par une augmentation de l'activité dopaminergique, avec les manifestations neurovégétatives associées et les altérations comportementales correspondantes (peur, hypervigilance, agressivité, évitement) ¹⁹⁶.

Ces deux stades phobiques correspondent au stade 1 du syndrome de privation sensorielle. L'anticipation et la généralisation des phobies conduit à l'installation d'une peur permanente, sans stimulus déclencheur clairement identifié : c'est l'anxiété.

b) Anxiété

-) Démonstration du rôle de la privation sensorielle sur les comportements anxieux

Jaiswal (2001) ²⁰⁴ a étudié les effets d'une privation sensorielle sur l'anxiété du rat ; il a testé deux groupes d'animaux : conditions standard (groupes de 4 dans de grandes cages et des conditions de laboratoire normales, SC) et conditions de privation environnementale (groupes de 4 dans des petites cages recouvertes d'un drap isolant et opaque pendant 6 semaines, IC). Les animaux soumis aux conditions IC sont âgés de 30, 45 ou 60 jours.

Les tests comportementaux sont divisés en trois : un test « open field » (mesurant l'activité motrice par le nombre de carrés, périphériques et centraux, dans lesquels l'animal est entré, le nombre de fois où il s'est dressé sur ses pattes arrière, le nombre de fois où il a fait sa toilette ou s'est léché une partie du corps, et le nombre de fèces excrétées), et deux tests de labyrinthes différents.

Ces mesures comportementales ont pour but de déterminer les comportements anxigènes de l'animal et d'avoir ainsi une idée du niveau d'anxiété des animaux privés.

Les résultats indiquent que les conditions IC imposées à P30, P45 ou P60 induisent de façon significative des comportements anxigènes dans les trois tests de mesure de l'anxiété ; cependant, les effets de l'IC sont moins marqués lorsqu'ils sont imposés à P60.

Des études similaires par d'autres auteurs ont également rapporté que les conditions IC génèrent une augmentation de l'exploration en « open field », de l'activité locomotrice et de l'« émotionnalité » chez les rongeurs.

Ces comportements anxigènes peuvent avoir deux origines : la réduction et l'altération des fonctions cérébrales par l'action des conditions IC sur la taille neuronale, les branchements dendritiques, la densité synaptique et la biochimie cérébrale, ou l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sous l'effet du stress, responsable d'un dommage des neurones de l'hippocampe et des désordres comportementaux associés²⁰⁴, comme on l'a vu dans un paragraphe précédent.

Cette étude démontre donc le rôle de la privation sensorielle sur le niveau d'anxiété de l'animal.

-) Définition et manifestations comportementales

Comme l'état phobique, cet état d'anxiété est le résultat d'une amplification des processus physiologiques de sensibilisation, de généralisation et surtout d'anticipation : le processus de sensibilisation entraîne une réaction de peur de plus en plus intense qui apparaît de plus en plus précocement, et l'animal finit par réagir, par anticipation, avant le stimulus phobogène ; de plus, la généralisation entraîne une réaction à des stimuli de plus en plus différents du stimulus initialement déclencheur, et pousse l'animal à réagir à de nombreux stimuli, au point que le stimulus initial n'est plus identifiable.

Au bilan, ces processus conduisent l'animal à réagir de façon disproportionnée à des stimuli qui ne sont plus identifiables : c'est l'état anxieux¹⁹⁶.

L'anxiété, selon la définition de Pageat (1986)¹⁹⁷, est « un état réactionnel caractérisé par l'augmentation de la probabilité de déclenchement d'une réaction analogue à celle de la peur, en réponse à toute variation du milieu ». Elle est caractérisée par une perte d'adaptabilité des comportements, et peut être assimilée à une peur sans objet.

Wood et Toth (2001)²¹⁷ la définissent comme une réaction normale à des situations menaçantes, ayant une fonction physiologique protectrice. L'anxiété pathologique, en revanche, est caractérisée par un biais d'interprétation des situations ambiguës, qui sont toutes perçues comme dangereuses, par l'évitement de ces situations, et par des réactions exagérées à la menace.

Les manifestations comportementales de l'anxiété dépendent du système neuroendocrinien mis en jeu en fonction du stade d'évolution, comme on l'a déjà vu.

On peut ainsi obtenir, au niveau comportemental, une réactivité augmentée, une hyperactivité, des crises de panique, de l'agressivité, de l'hypervigilance, des troubles de l'appétit ou de l'élimination et des activités substitutives ¹⁹⁶.

Nous allons revoir plus précisément certains de ces comportements anxieux dans le paragraphe suivant.

-) Influence des conditions environnementales sur le niveau d'anxiété

Ainsi, le stade de l'anxiété dépend de l'équilibre des différents systèmes neuroendocriniens, eux-mêmes sous la dépendance, comme on l'a vu auparavant, des conditions de l'environnement : on peut ainsi mieux comprendre l'action d'une privation sensorielle sur les comportements anxieux par l'intermédiaire de la dopamine, adrénaline et sérotonine.

De plus, l'anxiété peut également résulter du stress induit par les conditions de privation, qui, par l'intermédiaire de l'axe HPA, agit à la fois sur les systèmes endocriniens et sur les neurones de l'hippocampe, induisant les modifications comportementales observées dans les différents stades de l'anxiété.

Enfin, l'anxiété peut résulter de l'atteinte du niveau émotionnel par les conditions de privation précoce : on a vu que la privation sensorielle perturbe l'établissement de l'équilibre émotionnel et des capacités d'adaptation, générant ainsi une peur permanente de l'animal face à la nouveauté et donc un état anxieux ¹⁹⁶.

-) Influence de la génétique sur les comportements anxieux

Bien que l'implication du GABA, de la sérotonine, de la norépinephrine, de la dopamine et des systèmes de neurotransmetteurs autres ait été clairement démontrée dans la physiopathologie de l'anxiété, il demeure des points d'interrogation sur les facteurs génétiques et environnementaux qui sous tendent la sensibilité à l'anxiété.

Récemment, l'inactivation de certains gènes chez des souris mutantes, associée à une communication chimique entre les neurones, a provoqué la mise en place de comportements anxieux (Wood et Toth, 2001) ²¹⁷.

Deux nouveaux groupes de molécules relatives à l'anxiété ont alors été mis en évidence : premièrement, des molécules neurotrophiques, telles que l'interféron gamma, les molécules d'adhésion cellulaire et autres molécules jouant un rôle important dans le développement neuronal et la communication inter cellulaire ; deuxièmement, des régulateurs des signaux intra cellulaires et de l'expression génique, qui soulignent l'importance de la régulation génique dans les comportements anxieux.

Des déficits de ces deux groupes moléculaires contribuent au développement anormal et à un fonctionnement biaisé des réseaux neuronaux, conduisant à la manifestation de désordres anxieux ²¹⁷.

Dodman et Shuster (1998) ¹⁹⁸ soulignent eux aussi que le développement de l'anxiété dépend de plusieurs facteurs, incluant l'hérédité et l'expérience.

D'après ces auteurs, il existerait des races prédisposées à certains tempéraments, et, en conséquence, à certains problèmes comportementaux. Comme on l'a vu plus haut, il semble plus exact de dire que les manifestations de l'anxiété diffèrent selon les races, comme l'ont

montré Scott et Fuller, mais la question de savoir si les tempéraments sont transmis génétiquement reste très discutée.

Il pourrait donc y avoir une influence de la génétique sur l'anxiété, avec la découverte de certaines molécules relatives à l'anxiété. Mais cela ne sous entend pas forcément que certaines races soient prédisposées aux manifestations anxieuses.

Il faut donc considérer le facteur génétique dans les manifestations anxieuses, et ne pas limiter le caractère anxieux à des troubles du développement.

Ainsi, la privation sensorielle peut conduire à l'anxiété par différents mécanismes et générer des modifications comportementales telles que l'agressivité, l'hypervigilance, ou les crises de panique. Mais elle peut aussi déclencher l'installation de comportements anxieux particuliers, que sont les activités d'autostimulation et stéréotypies, et l'installation d'une hyperagressivité secondaire.

c) Comportements anxieux (substitutifs, agressifs)

-) Comportements auto centrés

Le lien direct entre l'apparition des activités substitutives ou stéréotypées et les conditions de privation environnementale est démontré par l'étude de Lewis (2004)²¹⁸, qui souligne qu'un environnement complexe atténue notablement le développement des stéréotypies spontanées et persistantes observées chez les souris élevées dans des conditions standard de laboratoire. Turner et al. (2002)¹⁶⁰ étaient déjà arrivés aux mêmes conclusions.

De plus, les stéréotypies sont présentes dans l'autisme et sont souvent observées chez des individus présentant un retard mental ou ayant subi une restriction environnementale précoce : par exemple, les mammifères de ferme, de zoo ou les animaux élevés dans des conditions de laboratoire présentent fréquemment ce genre d'activités (Cf. étude sur les stéréotypies des ours en cage).

Wiedenmayer (1997)²¹⁹ a illustré ce comportement chez la gerbille soumise à des conditions de laboratoire intensives, c'est-à-dire dans un environnement confiné, pauvre en stimuli, et donc très différent de l'environnement naturel sauvage.

Ces animaux, en réaction à ces environnements artificiels, développent un comportement stéréotypé de creusement, quelques jours après l'ouverture des yeux, vers P24. Cette stéréotypie, qui se traduit par un animal qui creuse longuement dans les coins de sa cage, se développe à partir du comportement normal de creusement, non stéréotypé, c'est-à-dire variable et non répétitif.

En revanche, si les jeunes gerbilles ont la possibilité de se cacher dans un terrier, ou une structure similaire, elles ne développent pas de stéréotypies.

Ainsi, la stéréotypie apparaît si les jeunes ont un besoin de retraite à l'écart dans une structure protégée, mais ne disposent pas d'aménagement faisant office de terrier.

En effet, le fait de creuser dans des substrats adéquats tels que le sable permet la construction de terriers : cette activité est donc un patron comportemental qui fournit les stimuli nécessaires à la retraite de l'animal, c'est-à-dire qui permet la régulation de cette retraite. Si l'entrée dans le terrier est impossible, c'est-à-dire lorsque le milieu manque de structures

assimilables à un terrier, les jeunes animaux creusent de façon plus intense pour forcer l'entrée et pouvoir se cacher.

Ces comportements de stéréotypies pourraient être considérés comme une adaptation normale de l'animal à l'environnement : ce serait alors un comportement acquis pour l'animal afin de survivre aux contraintes de son milieu.

Cependant, cette stéréotypie n'est pas une modification adaptative car il ne permet pas aux animaux, dans les conditions de laboratoire, de se cacher ; ainsi, bien que ce comportement n'ait aucun résultat et ne permette pas d'atteindre le but fixé, il s'intensifie et ne s'auto régule pas²¹⁹.

Cette étude souligne donc que les stéréotypies chez la gerbille proviennent du manque d'opportunités pour réaliser des comportements naturels et spécifiques à l'espèce, et qu'elles sont directement issues de ces comportements normaux, dont elles ne diffèrent que par l'intensité, la fréquence ou le contexte de réalisation.

Ces stéréotypies, bien qu'issues de comportements naturels, se différencient des stratégies adaptatives de l'animal par le fait qu'elles sont maintenues en l'absence de l'atteinte du but : il s'agit donc d'une séquence rigide sans fonction adaptative.

L'apparition de comportements auto centrés peut donc être la conséquence d'une insuffisance de stimulations sensorielles précoces ou d'une impossibilité à réaliser les comportements normaux appartenant au patron comportemental de l'espèce.

En effet, un animal élevé dans un milieu privé est tenté de compenser le manque de stimulation sensorielle par l'autostimulation, d'où le développement d'activités de substitution et de comportements stéréotypés (Fox et Kretchmer, 1975)²²⁰.

De plus, l'anxiété conduit l'animal à rechercher un moyen d'abaisser sa tension émotionnelle : il a alors recours à des activités d'autostimulation ou comportements auto centrés¹⁹⁴.

L'activité substitutive correspond à un comportement moteur répétitif et invariant, sans fonction apparente ; elle a pour but d'apporter un soulagement à l'animal et s'arrête spontanément tant qu'elle atteint son but d'apaisement.

La stéréotypie vise elle aussi à abaisser le niveau émotionnel de l'animal, mais, contrairement à l'activité substitutive, ne comporte aucun signal d'arrêt, et la séquence peut durer plusieurs heures, et peut aller jusqu'à l'automutilation.

Plus précisément, la stéréotypie est une séquence comportementale rigide se reproduisant semblable à elle-même dans des conditions où l'animal est soumis à une forte contrainte émotionnelle. Les stéréotypies témoignent toujours de situations conflictuelles²²⁰.

On peut expliquer l'apparition de ces deux comportements par la perturbation des mécanismes neuroendocriniens lors d'anxiété permanente (hyperactivité sérotoninergique et hypoactivité dopaminergique), qui siègent au niveau de structures nerveuses responsables de la sélection de la réponse adéquate (complexe des noyaux de la base) et du filtrage des stimuli enregistrés (système septo hippocampique).

Ainsi, ce déséquilibre endocrinien permet le déverrouillage des consignes antagonistes non spécifiques, alors que les actes volontaires sont inhibés, et l'apparition des phénomènes de substitution. Si l'évolution se fait en faveur d'une inhibition chronique des structures dopaminergiques, le signal d'arrêt disparaît et les stéréotypies s'installent¹⁹⁶.

Turner et al. (2002)¹⁶⁰ ont voulu étudier les mécanismes par lesquels l'enrichissement du milieu prévient l'apparition de stéréotypies ; ils ont pour cela tenté de relier, grâce à l'activité de la cytochrome oxydase (CO), l'atténuation des stéréotypies induite par le milieu enrichi aux changements d'activité métabolique cérébrale induits par la stimulation.

Les auteurs démontrent que les souris ne présentant pas d'activités stéréotypées ont une activité CO augmentée, et cette augmentation n'est constatée que chez les animaux soumis à un milieu enrichi : la prévention des stéréotypies par l'enrichissement du milieu est donc associée à une augmentation de l'activité métabolique neuronale dans certaines régions cérébrales motrices.

Ces activités substitutives ou stéréotypées peuvent être d'ordre dermatologique, alimentaire ou moteur.

Par exemple, chez l'homme, certaines maladies cutanées sont aggravées par le stress ; une composante émotionnelle est clairement mise en évidence dans le déclenchement et l'entretien de ces maladies. Chez le chien, les études sont plus rares, mais on constate que certaines dermatites ont principalement pour origine des troubles comportementaux.

Au niveau dermatologique, on parle de dermatoses auto induites : il s'agit de la dermatite de léchage, le plus souvent unilatérale, au niveau du carpe ou du tarse, correspondant à du léchage et des mordillements incessants des poils, mais aussi de lésions caudales qui peuvent être très délabrantes, provoquées par des morsures, du léchage, des chocs infligés lors de tournis ; on peut aussi observer du léchage de l'anus, des poils sectionnés au niveau des pattes, de l'onychophagie, ou encore une succion des mamelles ou des flancs¹⁹⁶.

Ces activités substitutives ou stéréotypées peuvent enfin se manifester sous forme de boulimie, potomanie, tournis ou thigmotaxie (recherche de contact permanent avec les murs, les objets...) ²⁰⁸.

-) Instrumentalisation et hyperagressivité secondaire

Instrumentalisation

Une séquence comportementale se décompose en trois phases : la phase appétitive, qui est une phase de préparation ; la phase consommatoire qui correspond à l'action elle-même ; et la phase de retour à l'équilibre également appelée phase d'apaisement qui marque l'arrêt de la séquence. Dans le cas d'une agression, par exemple, la phase appétitive correspond à la menace par grognement ou à l'intimidation, la phase consommatoire correspond à la morsure, et la phase d'apaisement correspond au léchage de la victime¹⁹⁴.

L'intégrité de ces trois phases est capitale : si cette séquence est simplifiée, automatisée, c'est-à-dire si l'une des phases disparaît, il y a instrumentalisation : par exemple, une agression instrumentale est une séquence agressive réduite à la simple morsure, sans intimidation ni apaisement¹⁹⁴.

Le comportement instrumental se résume donc à une simple réponse active, la phase efficace de la séquence. La réponse ne dépend alors plus du contexte, elle est toujours la même, et au cours du temps, l'intensité de la phase consommatoire s'amplifie¹⁹⁶.

C'est le processus d'anticipation et les circuits dopaminergiques mésolimbiques (circuits de la récompense) qui sont concernés dans la mise en place de l'instrumentalisation : dans un premier temps, l'anticipation permet d'associer par avance le renforcement au contexte, et cette anticipation induit progressivement un déficit en dopamine dans le circuit mésolimbique dès le contexte est reconnu. L'envie d'une récompense se transforme alors en besoin de récompense, et l'activation cérébrale s'intensifie¹⁹⁶.

L'ensemble de ces phénomènes correspond donc à une sensibilisation progressive des structures dopaminergiques.

L'instrumentalisation est donc le processus au cours duquel une séquence comportementale se simplifie et se rigidifie ; c'est un processus naturel, et fortement adaptatif car il permet une réponse rapide et protectrice en cas de danger.

En revanche, quand ce processus conduit à une perte d'adaptabilité, on peut le considérer comme pathologique ; il est alors marqué par une forte anticipation et par l'appauvrissement de la séquence comportementale¹⁹⁶.

Hyperagressivité secondaire

L'agressivité, dans un contexte phobique ou anxieux donc fortement émotionnel, peut avoir la forme d'agressions par peur ou par irritation ; ces agressions sont dangereuses car elles ne sont pas ou peu contrôlées.

Il peut également se mettre en place une hyperagressivité secondaire : les agressions par irritation dans un contexte de peur s'instrumentalisent le plus souvent, et le chien devient alors très dangereux, du fait de l'absence de menace, de l'intensité de la morsure et de l'absence de comportement apaisant d'où la possibilité d'une deuxième morsure immédiate.

d) Inhibition

Enfin, il faut souligner un trait comportemental caractéristique d'une privation sensorielle ou sociale, que l'on retrouve dans de nombreuses études expérimentales : il s'agit de l'inhibition, qui peut être motrice, sociale, alimentaire, ou plus globalement comportementale.

Scott, Stewart et Deghett (1973)²⁰¹, par exemple, soulignent que le « kennel dog syndrome » (syndrome du chenil) se caractérise par une très forte inhibition et des symptômes proches de la dépression.

Fox et Spencer (1969)²⁰³ soulignent que dès que la complexité du milieu s'accroît, l'animal en situation de privation sensorielle montre des réactions très nettes d'inhibition, locomotrice entre autres : il ne joue pas avec les objets nouveaux, reste dans un coin sans bouger et recherche les coins sombres et isolés.

Enfin, chez un animal privé, l'appétit peut être capricieux : l'animal peut ne s'alimenter que dans certaines conditions particulières (quand il est seul, dans le noir...), et l'inhibition peut s'exprimer jusqu'à l'anorexie, comme nous le verrons dans les cas cliniques.

L'inhibition est un processus qui empêche la réaction de l'organisme dans une situation donnée. Ce processus peut être physiologique, indispensable à la vie sociale, comme par exemple la posture de soumission face à un dominant, mais il peut aussi être délétère pour l'organisme s'il s'étend à une gamme plus vaste de réponses : il empêche toute adaptation de l'organisme à son environnement et fait le lit de la dépression, qui correspond à un état

d'inhibition comportementale extrêmement sévère se manifestant par une diminution de la réceptivité aux stimuli ¹⁹⁷.

L'inhibition physiologique a pour conséquence de moduler la transmission neuronale, par l'intervention du GABA et de la glycine, mais aussi de la sérotonine qui a une activité antidopaminergique et inhibe indirectement les comportements moteurs.

Cette modulation physiologique est réversible, mais dans certains cas pathologiques, cette inhibition devient irréversible et aboutit à la dépression : il s'agit, comme on l'a vu, d'une dérégulation globale dans la transmission de l'ensemble des neurotransmetteurs.

Lorsque l'inhibition poussée à l'extrême par des conditions de privation précoce conduit à la dépression, on peut obtenir plusieurs symptômes : une perte des initiatives, des jeux, un état de détresse, une apathie ou au contraire des crises d'agitation motrices, des troubles du sommeil et de l'alimentation, une altération des capacités cognitives.

E/ Capacité d'attachement

Les travaux de Harlow (1962) ²⁰⁰ sur le singe rhésus ont amené une observation intéressante : les bébés singes, seuls dans une cage avec une petite couverture, montrent une agitation très importante lorsqu'on leur retire la couverture, et ces cris durent jusqu'à ce que la couverture leur soit restituée.

Cette observation montre que les singes en situation de privation sensorielle et sociale atteignent une stabilité émotionnelle par l'attachement à un objet présent. Le retrait de cet objet d'attachement déclenche une rupture de l'équilibre émotionnel qui se manifeste par une réaction de panique ²⁰⁰.

Chez le chiot, de la même manière, les jeunes animaux élevés dans un milieu pauvre en stimuli peuvent développer un hyper attachement à leur parents biologiques ou adoptifs (transposition de l'hyperattachement sur leurs maîtres), qui leur permet d'améliorer leur anxiété en diminuant les symptômes anxieux en présence du maître (Cf. cas cliniques).

Ces observations démontrent donc que les conditions de stimulation précoces, en déterminant le seuil de stabilité émotionnelle du jeune animal, définissent la qualité de l'attachement de ce dernier à sa mère, son maître ou tout objet présent dans l'environnement.

L'hyperattachement secondaire est un processus qui permet à l'animal de compenser une incapacité à intégrer les informations de l'environnement social ou sensoriel en passant ces informations au filtre d'un lien particulier. Dans le cas d'une privation sensorielle, cette incapacité est reliée à un déficit ontogénique, à savoir la mauvaise construction du filtre sensoriel.

En l'absence de ce lien particulier, l'anxiété est générée en partie par l'absence de la figure d'attachement, mais surtout par l'incapacité à traiter les informations en l'absence du filtre constitué par cette relation apaisante ¹⁹⁶.

L'hyperattachement secondaire constitue donc souvent la « béquille affective » qui permet au chien de s'équilibrer et d'affronter les dangers. Il ne faut surtout pas chercher à la rompre tant que l'ensemble du tableau clinique n'est pas amélioré (Cf. cas cliniques).

Ceci peut alors expliquer les dangers d'une privation maternelle et affective par un sevrage précoce : l'absence de ce lien d'attachement à la mère génère une incapacité à gérer les

informations sensorielles et un déséquilibre émotionnel aboutissant à des symptômes d'anxiété et à une diminution de la capacité adaptative de l'animal, avec des difficultés d'habituation à de nouveaux environnements et à une hiérarchie sociale. L'organisation sociale de ces animaux est donc peu stable et fragile (Kikusui et al., 2004)²²⁷.

D'une manière générale, remarquons que les patrons moteurs des comportements ne sont pas touchés : la privation ne fait pas apparaître de comportements nouveaux. L'atteinte se situe au niveau du mode d'utilisation du comportement (comportement inadapté à la situation) et de sa fréquence d'utilisation (excès ou absence).

3. Conséquences pratiques : l'élevage des animaux en captivité et des animaux de rente

On a vu chez les animaux de laboratoire (souris, rats) et les animaux domestiques (chiens, chats) que les conditions de stimulation du milieu avaient des répercussions directes sur le comportement. Chez ces espèces, le manque de stimulation entraîne une augmentation de « l'émotionnalité », de la réactivité et un manque de discrimination vis-à-vis des informations inutiles.

Il est intéressant de faire une extension de ces résultats aux espèces directement concernées par la qualité du milieu de vie et la présence de stimuli : les animaux en captivité, ou les animaux de rente soumis à des conditions intensives.

En effet, ces dernières années, de nombreuses remises en question des conditions intensives pratiquées dans les systèmes agricoles ont été soulevées : le développement de stéréotypies, l'apathie, la diminution de la capacité à répondre à l'environnement et la perte de flexibilité comportementale ont été identifiés comme autant de signes de perturbation du bien-être animal et de perte de plasticité adaptative, provenant du manque de stimulation environnementale²³⁴.

Notre premier exemple se situe chez l'ours brun européen. Les ours sont en effet très répandus dans les zoos, et plusieurs de ces zoos maintiennent ces animaux dans des conditions de vie très pauvres, dans des enclos de faible dimension, sans végétation ni rochers susceptibles de fournir à l'ours un terrain d'escalade et de jeu.

Ces 20 dernières années, une volonté d'amélioration des conditions de captivité des animaux de zoo est apparue, suite à la prise de conscience que l'enrichissement du milieu permet à l'animal d'exprimer son répertoire comportemental naturel, et que les environnements de captivité, contrairement aux conditions sauvages, manquent de nouveauté et de complexité, sont spatialement limités, et interdisent tout contrôle de l'animal sur son milieu de vie.

L'amélioration du répertoire comportemental a alors été désigné comme l'un des critères de bien-être de ces animaux. Selon Renner et al. (2000)²³⁴, un environnement est considéré comme suffisamment enrichi lorsque les animaux qui y vivent font preuve de comportements exploratoire et curieux.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour stimuler le comportement alimentaire des ours en captivité : l'alimentation est en effet l'une des activités les plus stimulantes de ces animaux. Ainsi, la multiplicité des sources de nourriture, la dissimulation des repas, ou l'utilisation de jouets qui doivent être manipulés pour délivrer la nourriture ont été utilisés pour stimuler les

ours et réduire les stéréotypies. D'autres auteurs recommandent l'utilisation de problèmes à résoudre comme technique d'enrichissement environnemental.

L'essentiel, en fait, est de favoriser l'expression des comportements d'investigation pour réduire les stéréotypies. Comme on l'a vu, ces stéréotypies peuvent s'exprimer chez les animaux domestiques et sauvages, et incluent une grande variété de comportements anormaux fonction à la fois des espèces et des individus : la manipulation de la chaîne d'attache et la potomanie chez les truies, la déambulation chez le fennec, le léchage d'objets non alimentaires chez la girafe et l'okapi, et les mouvements de tête chez les éléphants²³⁴.

Jusqu'à très récemment, les stéréotypies étaient uniquement considérées comme des preuves d'ennui et de pauvreté de l'environnement, puisqu'elles ne sont jamais constatées dans des environnements complexes et variés.

Certains auteurs ont rapporté, dernièrement, l'apparition de stéréotypies dans d'autres circonstances, en particulier un conflit de motivation : par exemple, les stéréotypies pourraient se développer lors de frustration du comportement alimentaire, ou lors d'insuffisance de lieu d'isolement au sein des cages.

De plus, les ours anticipent souvent l'arrivée de leur repas et attendent le passage de l'animalier, et le renforcement de cette séquence peut provoquer le développement de stéréotypies²³⁵.

Les stéréotypies sont également influencées par le sexe, l'âge ou autres caractéristiques individuelles.

Montaudoin et Le Pape (2004)²³⁵ ont voulu déterminer plus précisément l'influence des facteurs environnementaux sur le répertoire comportemental et les stéréotypies.

Ils ont pour cela observé 16 ours d'âge varié dans 6 parcs différents, avec des conditions d'élevage diverses, et décrit 10 items comportementaux (stéréotypies, immobilité, locomotion, alimentation, jeu solitaire, jeu social, activités sociales, intérêt pour l'intérieur de l'enclos, pour l'extérieur de l'enclos ou pour la cage).

Les résultats montrent que les enclos les plus larges sont caractérisés par de hauts scores de jeu, de comportement social, d'alimentation et d'intérêt pour le monde environnant, interne ou externe à l'enclos.

Cependant, il faut noter un fait important : ces enclos enrichis et agrandis correspondent aux parcs les plus récents, qui ont subi l'influence de la recherche du bien être animal de ces dernières années ; en conséquence, les ours présents dans ces enclos sont les plus jeunes de l'étude, ce qui peut être un biais dans l'étude.

Les résultats sont en effet hautement structurés par l'âge des sujets : les scores importants de jeu et de comportement social pourraient alors être reliés au bas âge des ours plus qu'à la qualité de l'enclos, et les scores d'immobilité pourraient évoquer un âge avancé plus qu'un environnement pauvre. Ce fait rend difficile l'interprétation certaine de cette étude.

Les stéréotypies sont associées aux ours d'âge moyen et aux enclos les plus petits, mais on en trouve également chez les jeunes animaux élevés dans les parcs enrichis.

En fait, on retrouve une caractéristique commune des sujets montrant un comportement stéréotypé : ils ont tous été, ou sont, dans des enclos où les animaliers jettent fréquemment de la nourriture aux animaux.

De plus, dans chaque parc associé à ce style d'alimentation, on retrouve au moins un sujet présentant une démarche stéréotypée, et ce comportement se réalise à l'endroit où les animaux reçoivent la nourriture de l'animalier.

Il faut alors raisonner différemment, et se demander quelle est la signification de la stéréotypie du point de vue de l'animal : si la locomotion stéréotypée est souvent suivie par la distribution de nourriture, l'animal est capable d'associer ce mouvement au renforcement alimentaire. Les auteurs suggèrent alors que but de la stéréotypie pour l'animal est de provoquer l'arrivée de l'animalier, comme la mendicité provoque la distribution de nourriture par les visiteurs.

Ces résultats nécessitent d'avantage d'études pour préciser le rôle exact des stéréotypies ; mais même si un biais est possible en fonction de l'âge des animaux, il ne faut pas négliger la conclusion essentielle de l'étude : les enclos les plus grands permettent l'expression d'un répertoire comportemental beaucoup plus large.

Il semble donc que l'enrichissement du milieu soit un facteur clef d'équilibre comportemental, pour les animaux de zoo comme pour les animaux domestiques.

On peut également se pencher sur les conditions d'élevage des animaux de rente. Nous avons vu, dans le paragraphe neuronal, que les conditions d'élevage en extérieur avaient des répercussions positives sur les taux dendritiques, par rapport à l'élevage intensif en intérieur, suggérant une influence importante de l'environnement sur les paramètres neuronaux¹³⁹.

On peut donc supposer que ces modifications neuronales se répercutent sur les comportements. Voyons ce qu'il en est précisément.

Les porcs forment des groupes sociaux très stables, et les relations sociales entre les différents membres du groupe sont très importantes. Les procédures d'élevage de ces animaux dans des conditions intensives, incluant la rupture des groupes et le réarrangement des animaux avec des congénères inconnus, pourraient faciliter le développement de stress social, associé à une augmentation de la sensibilité aux maladies et à de nombreux échecs de reproduction.

Des preuves récentes suggèrent que des conditions périnatales appauvries, comparées aux milieux enrichis, facilitent le développement de stress à l'âge adulte, et que ces effets sont durables. Il existe deux mécanismes possibles : premièrement, les facteurs de stress périnataux génèrent une sensibilité au stress plus tardive ; deuxièmement, les conditions appauvries empêchent les processus d'apprentissage social essentiels au développement du comportement social spécifique d'espèce, conduisant ainsi à des comportements inappropriés lors de confrontation sociale, générateurs de stress social²¹¹.

Si cette seconde hypothèse est correcte, on peut s'attendre à ce que les sujets élevés dans des milieux appauvris (IC) éprouvent des difficultés lors de confrontation avec des pairs non familiers, et que les conséquences de telles confrontations soient plus sérieuses et plus durables pour les sujets IC.

Pour confirmer ou infirmer cette hypothèse, l'effet des conditions d'élevage sur les réactions comportementales à la confrontation sociale et à des facteurs de stress social a donc été étudié chez les truies (Olsson et al., 1999)²¹¹.

Les porcs sont placés dans des conditions d'élevage enrichies (EC) ou appauvries (IC) ; à l'âge de 14 à 17 semaines, ils sont exposés à une série de confrontations sociales, par l'introduction d'un intrus dans le territoire d'un porc donné (porc résident).

Dans les groupes EC, 100% des confrontations sont gagnées par les résidents et perdues par les intrus, et seuls les résidents montrent un comportement agressif à l'égard de leurs adversaires ; en revanche, dans les groupes IC, les confrontations sont gagnées de façon égale

par les résidents ou les intrus, qui montrent tous deux un comportement agressif. L'établissement de la relation de dominance sociale est donc altéré chez ces animaux IC.

De plus, ces résultats soulignent l'existence d'une différence marquée en terme de comportements agressifs entre les résidents et les intrus élevés en EC ou IC : les porcs élevés en IC infligent d'avantage de blessures à leurs adversaires.

Enfin, les animaux issus de milieu EC et IC ne réagissent pas de la même façon lorsqu'ils sont exposés à un objet nouveau, à un choc électrique ou à un adversaire social à l'âge adulte : les porcs IC passent moins de temps à fuir face à ces facteurs de stress, c'est-à-dire qu'ils montrent moins de comportements d'évitement face à des facteurs de stress social ou non.

Ces résultats prouvent que les conditions d'élevage ont des effets persistants à l'âge adulte et affectent la réactivité à des challenges non sociaux.

En conclusion, les conditions d'élevage ont des effets à long terme sur l'établissement des relations de dominance sociale, sur les comportements agressifs sociaux et déterminent ainsi la réaction à des stress sociaux (confrontation sociale) et non sociaux (objet nouveau ou choc électrique). Cette influence du milieu passe par deux voies : les conditions de milieu appauvries génèrent une augmentation du stress social dans les relations d'interaction intra spécifiques à l'âge adulte ; de plus, elles altèrent l'apprentissage social indispensable à l'établissement de comportements sociaux spécifiques d'espèce normaux.

Ces deux exemples illustrent la nécessité de soigner les conditions d'élevage ou de captivité, en favorisant un enrichissement du milieu, l'absence de stress précoce et les opportunités d'apprentissage social, afin d'éviter les comportements indésirables à la fois pour le bien-être de l'animal et le bon déroulement de l'élevage (agressivité, stress, stéréotypies...).

4. Schéma général

Je me propose ici de tenter de résumer les grandes lignes neuronales, hormonales, cognitives et comportementales du processus de privation, afin de mieux comprendre la cascade d'évènements partant du stimulus sensoriel et arrivant aux modifications comportementales concrètes que l'on peut observer en clinique. Ce résumé a pour but de reprendre un peu schématiquement les idées exposées tout au long de ces pages, afin de mieux visualiser l'enchaînement des faits.



V) Parallèle et comparaison entre l'Homme et l'Animal

Avant toute chose, il me faut bien préciser les buts de ce paragraphe. En aucun cas il ne s'agit d'aborder les troubles de l'enfance de façon exhaustive et détaillée, je ne suis pas psychiatre, malgré mes origines, et n'ai aucune expérience clinique de l'Homme.

De plus, il est très difficile de dégager une vue d'ensemble synthétique des troubles du développement chez l'homme, car cette synthèse n'existe pas, en tout cas sous la forme qu'on peut lui donner en médecine vétérinaire, étant donné le nombre d'approches différentes selon les écoles et les courants de pensée, et la complexité bien supérieure du développement de l'enfant par rapport à celui du chien.

Il convient donc d'être vigilant sur d'hâtives et abusives extensions de nos connaissances chez le chien au comportement humain, même si l'étude des troubles de l'enfant s'est toujours appuyée sur les résultats éthologiques et expérimentaux obtenus chez l'animal.

Malgré tout, il est possible de faire quelques comparaisons avec le syndrome de privation du chien ; j'attire l'attention sur le fait que ces comparaisons ne se veulent pas plus ambitieuses qu'elles ne le sont, il s'agit simplement d'un parallèle établi à partir de mes connaissances chez le chien et de la littérature chez l'enfant.

1) Parallèle du développement animal et humain

1. Mise en évidence des facteurs nécessaires à un développement normal

Plusieurs auteurs ont étudié les conséquences d'une privation environnementale en prenant comme sujets d'étude des jeunes orphelins placés dans des institutions en Roumanie, Russie, ou Iran.

Kaler et Freeman (1994) ²²¹ ont examiné le développement social et cognitif d'un groupe représentatif d'orphelins roumains entre l'âge de 23 et 50 mois; les résultats indiquent que tous les enfants suivis montrent des déficits de fonctionnement social et cognitif: la majorité ont un sévère retard, et ce dans de multiples domaines. La capacité la plus développée de ces enfants est l'interaction sociale avec des pairs.

Fujinaga et al. (1990) ²²² rapportent un cas de 1972 de deux enfants présentant de sévères retards dans leur développement: la sœur, âgée de 6 ans, et le frère, âgé de 5 ans, n'avaient pas atteint le niveau physique et mental normal d'un enfant d'1 an, ou même moins. Les investigations ont révélé que le retard de développement de ces enfants était dû à une isolation sociale extrême et à une privation complexe.

Le suivi de leur développement moteur, linguistique, cognitif et socio-émotionnel à partir de la date de leur découverte jusqu'au moment de cette publication permet de constater que leur développement physique et moteur se réalise progressivement, alors que leur développement linguistique et cognitif continue de montrer des déficits fonctionnels tels qu'un défaut de langage et une faible capacité à manier les sujets abstraits.

Les deux enfants continuent de montrer une tendance à la « sous-socialisation ». Ces cas sont intéressants à intégrer dans le concept de développement humain, et en particulier la notion de période critique.

Enfin, on peut citer les travaux de Dennis (1960)²²³ sur les causes de retard chez des enfants placés en institution en Iran : il compare deux types d'institution présentant des conditions différentes de stimulation.

Dans un type d'institution, il y a 600 enfants entre 0 et 3 ans ; ils restent au lit la plus grande partie de la journée ; un biberon est suspendu au dessus de l'enfant. Autour des enfants, il n'y a pas de parents, pas de jeux, et la population d'enfants est fréquemment modifiée.

Dans un autre type d'institution, on prend les enfants dans les bras, on les assied, on les fait marcher, on joue avec eux.

Les conclusions de ces travaux portent sur le retard moteur des enfants de la première institution. Les causes alors invoquées de ce retard sont la sous nutrition, le manque d'exercice, le « marasme »... Mais l'éclairage actuel des connaissances nous permet d'avancer que les causes réelles de ce retard moteur sont avant tout le manque de stimulations sensorielles, sociales et affectives.

De plus, Dennis note que les enfants ont peur des étrangers : cette donnée renforce l'hypothèse d'un déficit en stimuli pendant la période sensible, rendant les enfants craintifs vis-à-vis de l'inconnu, comme chez le chien en syndrome de privation sensorielle.

Ces trois études soulignent donc le rôle des stimulations sensorielles et sociales dans le développement normal de l'enfant : l'insuffisance de contacts avec des congénères et des stimuli variés conduit à un retard moteur, mental et cognitif, et une peur des étrangers, de façon similaire aux déficits obtenus chez les animaux placés dans des conditions similaires.

2. Traits communs du développement

On vient de voir l'importance d'un milieu riche pour un développement normal, chez l'enfant comme chez le chien. Voyons à présent les facteurs communs au développement de ces deux espèces.

A/ Interactions hérédité/environnement

Certains traits du cerveau de l'homme sont déterminés génétiquement, mais les enfants apprennent une quantité considérable d'informations durant les premières années de leur vie. Le cortex cérébral humain, surdéveloppé comparativement aux autres mammifères, a le rôle d'un appareil de stockage d'informations énorme, un organe nerveux qui facilite l'acquisition rapide, chez l'enfant, d'un maximum de données (Guyton, 1991)¹⁸¹.

On retrouve chez l'enfant le même processus de développement des structures neurobiologiques que chez le chien : une épigenèse contrôlée génétiquement, avec des mécanismes qui impliquent des stimulations de l'environnement et qui, comme chez le chien, introduisent la notion de plasticité cérébrale (Lewis, 2004)²¹⁸.

Comme chez l'animal, le développement cérébral de l'homme repose donc sur les influences génétiques pour l'organisation globale des structures nerveuses, et sur les influences environnementales pour le réglage fin des propriétés neuronales et le stockage des informations nécessaires à la vie adulte (Braun et Bogerts, 2000)²³¹.

B/ Existence d'une plasticité cérébrale

De nombreux aspects de la plasticité neuronale étant conservés à travers les espèces, nous pouvons supposer que les humains possèdent aussi la majorité des mécanismes de la plasticité. Les études animales démontrent une plasticité considérable dans de multiples aires cérébrales des Mammifères, et démontrent que cette plasticité neuronale est sûrement encore plus développée chez l'homme.

L'élevage d'animaux dans des environnements plus grands et plus complexes entraîne une structure et une fonction cérébrales augmentées, incluant une augmentation du poids cérébral, des branchements dendritiques, de la neurogenèse, de l'expression génique, et une nette amélioration de l'apprentissage et de la mémoire.

De façon identique, l'expérience positive et enrichie intervenant pendant une phase de haute plasticité permet, chez l'enfant, une forte synaptogenèse accompagnée de nombreuses modifications anatomiques et chimiques cérébrales visant à assurer un fonctionnement optimal (Lewis, 2004)²¹⁸.

A l'inverse, chez l'homme comme chez l'animal, une restriction ou privation environnementale précoce induit une altération des structures nerveuses responsable d'anomalies sociales, cognitives, affective, et motrices similaires à celles associées à l'autisme (Black, 1998)²²⁴.

Une stimulation intellectuelle insuffisante de l'enfant et une perturbation de son environnement social pendant les premières années de vie perturbent la formation des voies cérébrales fonctionnelles, en particulier les circuits limbiques, qui jouent un rôle essentiel dans l'émotion et l'apprentissage. Ces systèmes défectueux comportent alors des « trous » neuro-fonctionnels, qui constituent la base de désordres mentaux variés (Braun et Bogerts, 2000)²³¹.

L'expérience juvénile et les événements d'apprentissage modulent donc la maturation fonctionnelle du cerveau, façonnant le substrat neuronal nécessaire au développement optimal des capacités intellectuelles et socio-émotionnelles.

Si le développement de la connectique neuronale est perturbé par une expérience déficitaire ou délétère, des troubles comportementaux peuvent se mettre en place : chez l'animal, on parlera de syndrome de privation sensorielle, ou d'hypersensibilité-hyperactivité, ou encore de sociopathie, et chez l'homme, on citera la schizophrénie, par exemple²³¹.

C/ Importance de l'activité électrique neuronale dans la plasticité

L'activité neuronale a été reconnue comme un aspect crucial du développement normal des connexions : l'activité électrique dépendante de l'expérience bien sûr, mais aussi l'activité spontanée générée par le système nerveux lui-même avant la maturation complète des organes sensoriels.

Ces patrons d'activité guidée par les sens et d'activité endogène sculptent les circuits précis, essentiels aux fonctions complexes du cerveau (Penn, 2001)²³².

D/ Existence d'une période de grande sensibilité

Bien que les adultes retiennent une partie de la plasticité neuronale et puissent être traumatisés par l'expérience, les enfants sont beaucoup plus vulnérables à l'expérience pathologique, en particulier pendant les périodes de création ou de modification des connexions neuronales : les dommages sont alors de longue durée et difficiles à effacer. Il semble qu'il existe donc, comme chez l'animal, une période de grande sensibilité des structures nerveuses à l'influence du milieu, qui se situe durant les premières années de l'enfance (Black, 1998)²²⁴.

Les patrons précis de connectivité neuronale et de communication synaptique sont donc modifiés par l'expérience au cours de ces périodes sensibles du développement, et les comportements qui en émergent sont préservés durant toute la vie.

Chez l'homme comme chez l'animal, la limite temporelle de ces périodes sensibles est déterminée par des facteurs moléculaires qui influencent la transmission synaptique et la morphologie neuronale, et dont l'expression est régulée au cours du développement²²⁴.

E/ Prévention ou amélioration des troubles par l'enrichissement du milieu

Dans un modèle animal d'atteinte du SNC (délétion d'un gène par exemple), un environnement complexe atténue ou prévient les séquelles de l'accident.

De même, Lewis (2004)²¹⁸ montre qu'un environnement complexe atténue notablement le développement des stéréotypies spontanées et persistantes observées chez les souris élevées dans des conditions standard de laboratoire. Ceci suggère que l'enrichissement précoce peut avoir des effets neuroprotecteurs persistants après que l'animal est retourné dans un environnement standard.

De plus, l'atténuation ou la prévention des comportements répétitifs par la complexité environnementale est associée à une augmentation de l'activité métabolique neuronale, une augmentation de la densité en épines dendritiques, et des niveaux élevés de neurotrophines (BDNF) dans les régions cérébrales corticales²¹⁸.

Comme l'animal, qui subit un entraînement ou un enrichissement de son milieu pour atténuer les dommages neuronaux et comportementaux infligés par une expérience précoce insuffisante, l'homme peut réparer ou renforcer les composants neuronaux endommagés grâce à une expérience positive telle que la psychothérapie ou les psychotropes (Black, 1998)²²⁴.

Un nombre considérable d'expériences ont été pratiquées sur diverses espèces animales dans le domaine de la privation sensorielle : on constate que les conséquences en sont d'autant plus graves que la place occupée par l'espèce dans l'échelle de l'évolution est élevée.

Aussi, chez les oiseaux, la guérison après une carence sensorielle prolongée est rapide et aisée, et il en est de même chez les mammifères inférieurs ; mais lorsqu'on en arrive aux singes rhésus de Harlow, les conséquences de la carence affective deviennent à jamais irréversibles (Spitz, 1968)²²⁵.

D'après Harlow, ces conséquences s'expriment principalement par un désordre dans le fonctionnement émotionnel de l'animal, dans ses réponses et ses relations sociales.

Réalisées par des méthodes diverses (observations directes, études d'enfants « sauvages », étude clinique quotidienne, connaissances rétrospectives apportées par les psychothérapies, expérimentations et privations sensorielles précoces, études chez l'animal...), les études sur le développement de l'enfant ont donc confirmé les résultats que les vétérinaires obtiennent chez le chien, à savoir l'intervention de l'influence conjointe de l'inné et l'acquis, l'existence d'une plasticité neuronale permettant une adaptation de la structure cérébrale aux contraintes du milieu et un fonctionnement optimal des fonctions cognitives, sociales et comportementales, et l'implication de dysfonctionnements nerveux lors d'une privation ou expérience traumatisante précoce se répercutant sur le comportement de l'enfant (Alnot-Perronin, 2001)²²⁶.

3. Importance de la relation mère-nouveau né dans le développement

De nombreuses études, chez différentes espèces de Mammifères, depuis les Rongeurs jusqu'aux Hommes, ont rapporté que les événements de la vie précoce ont des effets durables sur le développement comportemental.

En particulier, la privation maternelle pendant les 10 premiers jours de vie augmente l'incidence des comportements anxieux à l'âge adulte, réduit la résistance aux phénomènes cancéreux et augmente les réponses endocriniennes au stress²¹⁸.

D'autres études ont souligné l'importance du comportement maternel sur le développement comportemental des jeunes : en particulier, les bébés dont la mère passe beaucoup de temps à la toilette et au comportement de léchage semblent être moins anxieux et avoir des capacités d'apprentissage plus développées.

La stimulation tactile par la mère pendant les premiers temps de vie semble donc être, comme on l'a déjà vu, un facteur critique pour le développement comportemental de sa progéniture, plus important même que le facteur alimentaire.

A/ Chez l'animal

Pour démontrer le rôle capital de l'interaction mère-nouveau né dans le développement comportemental de la souris, Kikusui et al. (2004)²²⁷ ont étudié les effets d'une privation parentale sous la forme d'un sevrage précoce à P14, comparé à un sevrage normal à P21.

Les résultats montrent que les souris sevrées précocement à P14 ont des niveaux d'anxiété plus élevés que les souris sevrées à P21.

De plus les mâles du premier groupe ont d'avantage de blessures lorsqu'ils sont regroupés après une période d'isolement.

Ces données indiquent que le sevrage précoce génère une anxiété à long terme et un comportement agressif décuplé à l'âge adulte.

L'intensité des soins maternels pendant la période de P2 à P14 a donc une influence particulièrement importante sur le caractère anxieux et l'agressivité de la progéniture, mais également sur la capacité à établir des relations sociales stables, sur les potentialités cognitives et sur l'incidence de comportements stéréotypés à l'âge adulte.

Cette influence maternelle pourrait agir par des modifications neurochimiques impliquant les hormones et les récepteurs (CRF et récepteurs de l'hippocampe aux glucocorticoïdes)²²⁷.

B/ Chez l'enfant

Spitz (1968)²²⁵ a étudié les conséquences d'une carence affective (émotionnelle) chez le nourrisson ; il faut bien évidemment noter que la carence affective et la carence sensorielle ne sont pas des concepts interchangeables, mais, comme on l'a déjà vu, il est impossible d'infliger l'une sans entraîner l'autre.

En particulier, les études de Spitz portant sur la carence affective s'intéressent à des enfants privés de leur mère à l'âge de quelques mois, mais aussi placés dans des institutions qui, même si elles assurent les soins hygiéniques et alimentaires, ne remplissent que partiellement leur rôle de milieu stimulant au niveau sensoriel.

Par exemple, jusqu'à 6 mois, voire 18, les enfants étaient placés dans des cabines individuelles, et dans l'une des deux institutions, les enfants ne disposaient d'aucun jouet ni d'aucune stimulation extérieure, bénéficiaient au mieux d'un dixième du temps d'une infirmière, donc d'un dixième de substitut maternel, et pour calmer les enfants, les berceaux étaient entourés de draps, les coupant complètement du monde extérieur, avec le plafond pour seul horizon.

Ces conditions permettent de souligner que l'étude, qui porte sur la carence affective, ne peut pas exclure la carence sensorielle et sociale.

Spitz a donc décrit, à partir des observations de 123 nourrissons pendant 12 à 18 mois dans ces institutions, deux maladies de carence affective chez le nourrisson, provoquées d'avantage par un facteur quantitatif, à savoir l'absence physique de la mère, que par un facteur qualitatif, à savoir la personnalité de la mère, qui joue un rôle mineur.

Ceci n'exclut cependant pas la possibilité d'une mère qui, bien que présente, prive son enfant de provisions affectives normales ou néglige son enfant.

Du fait de cette notion quantitative, les dommages subis par l'enfant privé de sa mère seront proportionnels à la durée de la privation : d'où l'existence d'une carence affective partielle (dépression anaclitique) et d'une carence affective totale (hospitalisme).

La dépression anaclitique correspond à un syndrome observé sur des nourrissons ayant eu des relations normales avec leur mère pendant les 6 premiers mois de vie, puis séparés de leur mère entre le 6^{ième} et le 8^{ième} mois pendant au moins 3 mois.

Ces nourrissons présentaient alors, à la séparation, un tableau typique : au premier mois, les enfants deviennent pleurnicheurs, exigeants et s'agrippent à l'observateur lorsqu'il réussit à établir le contact avec eux ; au deuxième mois, les pleurs se transforment en gémissements plaintifs, une perte de poids s'amorce, il y a arrêt du quotient de développement ; au troisième mois, les enfants refusent le contact, restent la plupart du temps couchés à plat ventre dans leurs berceaux, l'insomnie se déclare et la perte de poids continue ; on observe également une tendance à contracter des maladies intercurrentes, le retard moteur se généralise et la rigidité faciale s'installe. Après le troisième mois, la rigidité faciale s'établit fermement, les pleurs cessent et sont remplacés par des geignements, le retard moteur s'aggrave et fait place à la léthargie, et le quotient de développement commence à décroître.

Si l'enfant qui souffre de dépression anaclitique reste privé de sa mère au-delà de 3 à 5 mois sans présence d'un substitut acceptable, on observe une nouvelle aggravation ; si au contraire la mère revient, la plupart des enfants se remettent, en apparence du moins.

Si la séparation dépasse 5 mois, au cours de la première année, les symptômes sont plus graves et sans doute irréversibles : c'est ce que Spitz appelle l'hospitalisme.

Lors de la séparation de la mère et de l'enfant à 3 mois, les enfants présentent une détérioration progressive et rapide des symptômes de la dépression anaclitique, et après 3 mois de séparation, un nouveau tableau clinique apparaît : le retard moteur devient évident et les enfants, devenus complètement passifs, restent étendus sur le dos dans leurs berceaux, sans pouvoir se mettre sur le ventre, et gisent le visage vide d'expression, la coordination oculaire déficiente, l'expression souvent imbécile. Le quotient de développement décline progressivement ; le taux de mortalité devient alors effroyablement élevé.

De même, il est maintenant admis qu'une absence, une négligence ou une maltraitance parentale constitue un environnement précoce délétère susceptible de provoquer des altérations physiologiques et neurobiologiques, telle qu'une augmentation de l'activité de l'HPA ; ces altérations fonctionnelles sous tendent la haute vulnérabilité à des désordres mentaux, en particulier la dépression, qui représente chez l'homme l'entité psychiatrique la plus commune, avec une dépression de l'humeur, une perte d'intérêt et de plaisir, des patrons de sommeil atypiques, et un appétit variable (Heim et Nemeroff, 1999, 2001)^{228, 229}.

Cette description des symptômes présents chez l'enfant privé affectivement est comparable aux symptômes que l'on retrouve chez le singe rhésus séparé de sa mère, ainsi que chez le chien (Scott, Stewart et Deghett, 1973)²⁰¹ : des symptômes proches de ceux de la dépression.

2) Parallèle clinique de l'enfant et du chien

Spitz (1946)²³⁰, en reliant l'évolution psychogénétique à l'observation réelle de l'enfant, crée un tournant dans l'étude des troubles du développement humain, avec sa description de la dépression anaclitique du nourrisson.

Du reste, à cette époque, le nouveau né n'existe que par la relation à sa mère, comme l'explique Bowlby (1958) en décrivant les théories de l'attachement.

Mais ce n'est que dans les années 90 que la comparaison des troubles du comportement chez l'enfant et chez le chien, et en particulier le syndrome de privation sensorielle, est envisagée.

Chez le chien, on distingue trois stades du syndrome de privation sensorielle : le stade phobique, le stade anxieux et le stade dépressif. Chez l'enfant, même si aucun trouble psychiatrique ne porte de nom similaire, on peut retrouver des affections correspondant à ces trois tableaux : conduites phobiques, anxietés, dépressions.

Reprenons ces trois points séparément²²⁶.

1. Phobies

Les phobies, chez l'homme, se traduisent par une expression somatique et comportementale. Sur ces deux expressions, on retrouve des manifestations communes à l'homme et le chien : l'expression somatique comprend une possibilité de tachycardie, spasmes, dysphagie, polypnée, mictions à répétition, troubles digestifs... ; quant à l'expression comportementale, on retrouve des stratégies défensives par lesquelles l'enfant évite ou refuse la situation, s'oriente vers des proches rassurants pour l'aider à affronter l'obstacle, mais aussi des attitudes de retrait (tête ou yeux baissés, corps recroquevillé), des rituels de vérification et lavage, des pleurs, de l'agitation impulsive incontrôlée, et une inhibition intellectuelle²²⁵.

2. Etats anxieux

Les états anxieux, de la même façon, ont une expression à la fois somatique (troubles du sommeil, hypertonie, vomissements, vertiges, sudation, sensations d'étouffement...) et comportementale (évitement, fuite, crises de colère, mutisme, fugues, état d'inquiétude permanent, tics...).

L'enfant, comme le chien, peut développer un état d'hypervigilance, une instabilité majeure, et une tendance à l'anticipation, corrélée à des retards dans les apprentissages, et une recherche de la présence d'un parent ou d'une autre compagnie (ou agrippements chez le nourrisson)^{225, 226}.

Cet état anxieux a plusieurs répercussions sur le développement psychologique de l'enfant : on peut observer l'apparition d'obsessions (conduites stéréotypées), de phobies, de mécanismes d'isolement comme un repli dans le jeu ou dans un monde intérieur, d'inhibition intellectuelle portant sur des processus cognitifs ou des fonctionnements instrumentaux, de perturbation de l'attention et de la mémoire²²⁶.

On peut noter que les états anxieux et les états phobiques ont des symptômes et des affections associées qui se recoupent souvent, et la distinction est moins nette qu'en médecine vétérinaire.

3. Dépression

La dépression, enfin, comporte des aspects multiples, non spécifiques, qui vont de l'expression somatique aux troubles du comportement en passant par des troubles dans le développement des grandes fonctions (vie sensorielle, cognitive et motrice, langage).

Plus l'enfant est jeune, plus les troubles somatiques seront importants : la dépression du bébé, ou dépression précoce, se caractérise par des troubles du sommeil ou de l'alimentation, une perte de poids, une humeur irritable, un retrait par rapport aux interactions sociales ou initiatives : en résumé, une désorganisation psychosomatique, une atonie thymique, une inertie motrice, une pauvreté interactive, un repli sur soi même²²⁵.

La dépression du jeune enfant (3 à 6 ans) comporte des manifestations variées, avec souvent les manifestations comportementales au premier plan (isolement, retrait, calme excessif ou agitation, instabilité, conduites agressives, auto stimulations prolongées), et quelques manifestations somatiques telles que l'énurésie, les troubles du sommeil et de l'alimentation.

Enfin, la dépression du grand enfant (6 à 12 ans) se caractérise par des manifestations essentiellement comportementales, avec de l'auto-dépréciation, de la colère, impulsivité, agressivité, et des troubles de langage²²⁶.

3) Parallèle de la pathogénie des troubles communs au chien et à l'enfant

Il s'agit ici de décrire les facteurs ou les causes spécifiques des troubles évoqués ci-dessus. Plusieurs théories, qui tentent d'expliquer la pathogénie de ces différents troubles, sont décrites chez l'enfant ; certaines rejoignent très précisément le modèle animal, d'autres sont spécifiques à l'espèce humaine.

1. Pathogénie des troubles phobiques

Chez le chien, les phobies ontogéniques proviennent d'un déséquilibre initial de la mise en place du niveau d'homéostasie sensorielle : tout stimulus avec lequel le chien n'aura pas été en contact durant les premières semaines de vie provoquera de la peur.

Puis, par conditionnement, le chien apprend à ne pas rencontrer le stimulus phobogène, et développe des stratégies d'évitement ; la phobie devient une peur acquise après une expérience aversive.

Chez l'enfant, il existe de nombreuses théories (psychanalytique, génétique, conditionnement classique et opérant) qui tentent d'expliquer la pathogénie des troubles phobiques, mais l'une d'elles intègre différents niveaux de causalité (modèle de Barlow), et rejoint beaucoup d'éléments déjà décrits chez l'animal : une vulnérabilité biologique héritable, des événements de vie négatifs, une réaction de stress qui implique le système hormonal, les neurotransmetteurs et l'activité électrique de l'encéphale, une vulnérabilité psychologique apprise (l'enfant se perçoit comme impuissant lorsque le stimulus phobogène revient), le stockage dans la mémoire à long terme de l'évènement phobique et un défaut de soutien relationnel et familial au moment de l'épreuve²²⁶.

Pour les facteurs de risque, on note le rôle favorisant d'un élément traumatique, d'une disparition d'un membre de la famille, de la présence de personnes phobiques dans l'entourage... Comme chez le chien, la présence d'individus phobiques influence la mise en place de l'homéostasie sensorielle.

2. Pathogénie des troubles anxieux

La théorie développementale incrimine la relation à la mère, en particulier la rupture du lien d'attachement ; le modèle cognitivo comportemental se fonde sur la présence, chez les enfants souffrant d'anxiété généralisée, d'anomalies dans le traitement de l'information, provenant d'une atteinte sélective des signaux de danger par rapport aux signaux de sécurité, et renforcées par l'entourage²²⁶.

La théorie neurobiologique, quant à elle, repose sur des déséquilibres de fonctionnement entre le système noradrénergique, sérotoninergique et GABAergique, sur des modifications des systèmes endocriniens (augmentation de la sécrétion de cortisol, de prolactine et d'hormone de croissance, diminution de la testostérone en réponse aux stimuli anxiogènes), avec un axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien très réactif aux stimuli anxiogènes, sur des modifications d'activité électrique de l'encéphale et du système nerveux autonome (état d'hypervigilance avec dysfonctionnement cardiovasculaire, respiratoire, moteur)²²⁶; cette théorie est très proche de ce qui a été décrit dans notre exposé chez les animaux.

Enfin, la théorie génétique repose sur les observations chez le singe rhésus de susceptibilités de réactions similaires au stress lorsqu'ils ont une parenté génétique étroite : est ce comparable aux résultats chez l'enfant ?

Les facteurs de risque révèlent la présence d'un contexte somatique dans la famille, surtout quand il s'agit de la mère, la survenue d'évènements traumatiques...

3. Pathogénie des états dépressifs

On peut citer ici la théorie développementale qui décrit la dépression comme une réaction biologique de base, une réponse adaptative : en particulier, la réaction de retrait permet un désengagement par rapport à l'environnement.

Certains la relient à la rupture prolongée du lien maternel : c'est la relation à la mère qui est mise en cause dans la dépression précoce²²⁶.

La théorie comportementale est déviée du conditionnement opérant, et explique que l'enfant privé de conséquences positives à ses comportements finit par être inactif : ici, la dépression résulte donc d'une grave carence en renforcements sociaux positifs²²⁶.

La théorie épigénétique repose sur la transmission de la dépression de la mère à l'enfant : on parle de paradigme du visage immobile, c'est-à-dire que les bébés dont la mère est déprimée apprennent les attitudes dépressives²²⁶.

La théorie environnementale est très intéressante dans notre parallèle : elle décrit la dépression comme le résultat de carences sévères et durables dans les soins apportés dans les orphelinats d'après guerre, ou encore le résultat d'une multiplication de soignants dans les institutions modernes : ainsi, c'est l'absence d'une figure d'attachement de remplacement qui favorise l'apparition de la dépression, comme dans le cas du chien, où l'absence de base sécurisante favorise le développement des troubles d'homéostasie sensorielle et émotionnelle.

Les autres facteurs de risque sont les familles à difficultés multiples, pour lesquelles l'environnement est la source de troubles de la relation parents/enfant (pauvreté, acculturation, isolement, banlieues défavorisées...) : ces facteurs de risque sont regroupés sous l'appellation « stress psychosocial » : rejet des parents ou attitude hyperprotectrice, répétition des séparations, nouvelle naissance, maladie ou mort de la mère...

Au niveau des entités comportementales cliniques (phobie, anxiété, dépression) comme au niveau de la pathogénie des troubles comportementaux, on retrouve de nombreuses similitudes entre l'homme et le chien. Nous est-il pour autant permis de les comparer, et dans quelle mesure peut-on le faire ?

4) Intérêt de la comparaison

Il n'existe pas chez l'enfant de trouble miroir du syndrome de privation sensorielle du chien ; il faut donc tenter de comparer ce qui est comparable : nous nous limiterons aux symptômes, et à l'origine de ces troubles²²⁶.

1. Les symptômes et les tableaux cliniques sont ils comparables ?

A/ Comparaison des états phobiques de l'enfant et du stade phobique (stade 1 du syndrome de privation sensorielle) du chien ?

Il semble qu'on puisse comparer les états phobiques de l'enfant et les phobies ontogéniques du chien.

Leur expression est très voisine : dans les deux espèces, le stress lié au stimulus phobogène déclenche des manifestations somatiques ainsi que des manifestations comportementales tendant à éviter le stimulus (évitements, stratégies défensives, retraits, rituels...) tout à fait similaires, avec une augmentation de la vigilance.

Leurs conséquences sont similaires : le trouble devient invalidant pour l'enfant comme pour le chien, et l'évolution, dans les deux cas, peut conduire à une généralisation des troubles phobiques (phobies complexes chez le chien, personnalité phobique chez l'Homme)²²⁵.

La différence concerne en revanche l'évolution, chez le chien, vers une hyperagressivité secondaire : il ne semble pas que ce soit le cas chez l'enfant, et dans la majorité des cas, les phobies s'atténuent et disparaissent, alors que celles du chien ont plutôt tendance à s'accroître²²⁵.

B/ Comparaison des états anxieux de l'enfant et de l'anxiété de privation (stade 2 du syndrome de privation sensorielle) du chien ?

Là encore, de nombreuses similitudes sont présentes : la présence de réactions somatiques intenses, une incapacité d'adaptation aux variations de l'environnement (état d'alerte, recherche de la présence d'un adulte), une présence de tics chez l'homme à relier aux activités de substitution ou aux stéréotypies de l'animal (les stéréotypies n'ont pas d'action apaisante).

L'évolution est également comparable, avec l'apparition de phobies, obsessions, mécanismes de défense, isolement, retrait... même si l'enfant n'adopte pas de postures spécifiques telles que la posture d'expectative ou l'exploration statique, il développe des stratégies ressemblantes (isolement, repli)²²⁵.

Dans les deux cas, les capacités d'apprentissage sont diminuées, voire nulles, et il existe des comorbidités du type accès de panique, angoisse de séparation, HSHA (THADA chez l'Homme).

La différence essentielle est la dominante productive des troubles chez l'enfant, alors que chez le chien, dans le stade 2, l'inhibition domine.

C/ Comparaison de la dépression chez l'enfant et de la dépression de privation (stade 3 du syndrome de privation sensorielle) du chien ?

Les signes cliniques que l'on constate chez le chien (inhibition totale, prostration, troubles du sommeil, dysorexie, énurésie, encoprésie) correspondent essentiellement aux cas de dépression précoce de l'enfant conduisant à une désorganisation psychosomatique.

C'est en fait surtout dans les tableaux de dégradations extrêmes comme l'hospitalisme défini par Bowlby et Spitz²²⁵ (inertie, apathie, repli sur soi, absence de jeux, répugnance à toucher des objets et pose inhabituelle des doigts et des mains) que l'on trouve le plus de similitudes avec le chien.

De la même façon, l'évolution du stade 3 chez le chien est une urgence, comme pour la dépression marquée de l'enfant.

Comme précédemment pour les troubles anxieux, la différence repose sur les manifestations de dépression de l'enfant plus âgé, plutôt productives, alors que chez le chien, l'inhibition domine nettement.

2. L'éthiopathogénie est elle comparable ? Le chien, modèle de l'homme ?

A/ Les phobies du chien peuvent elles expliquer celles de l'enfant ?

La théorie biologique est admise chez l'enfant comme chez le chien, il est d'ailleurs intéressant de noter que le modèle de Barlow est une synthèse de plusieurs causes différentes : une part d'héritabilité, des expériences traumatiques avec un renforcement positif voire un défaut de soutien de l'entourage, et un phénomène de mémorisation par stockage dans la mémoire à long terme. Ce dernier point pourrait correspondre, dans la sensibilisation et la mise en place de l'état phobique chez le chien, à la mémorisation de la nouvelle réponse phobique par le mécanisme de LTP²²⁶.

Le chien peut donc être un modèle pour les phobies de l'enfant, et réciproquement.

B/ Etats anxieux chez l'enfant et syndrome de privation sensorielle stade 2 du chien : apports réciproques ?

Les théories neurobiologiques de l'enfant sont très proches de celles de l'animal : il existe les mêmes dysfonctionnements des systèmes de neurotransmetteurs dans les états anxieux chez le chien et l'homme (augmentation du fonctionnement noradrénergique dans le sens d'une hypersensibilité, implication du système GABAergique dans les phénomènes de levée d'inhibition des réponses anxieuses, et dysfonctionnement sérotoninergique)²²⁶.

Le chien est donc un modèle possible à ce niveau.

Chez l'homme, contrairement au chien, pour les autres théories, on ne fait pas référence à une anomalie du développement liée à une hypostimulation du milieu : ces théories donnent plutôt un rôle prépondérant à la relation mère-enfant qui, même si elle n'est plus considérée comme la seule responsable de l'anxiété de l'enfant, fait le lien entre la carence maternelle et les états anxieux.

Il est donc impossible de superposer les causes de ces troubles chez l'enfant et chez le chien : dans le syndrome de privation sensorielle, le chiot ne souffre pas obligatoirement d'une carence de maternage ou d'un trouble de la relation mère-chiot.

C/ Le syndrome de privation sensorielle stade 3 : un guide pour la recherche chez l'enfant ?

Là encore, les théories font intervenir la carence maternelle ; chez l'enfant, il n'y a pas d'affection jumelle du syndrome de privation sensorielle du chien, car quel que soit le milieu, si les soins et les stimulations maternelles sont assurées pour l'enfant, il n'y a pas d'apparition d'état dépressif²²⁵.

La seule modélisation envisageable du syndrome de privation sensorielle stade 3 chez l'enfant pourrait être l'hospitalisme de Spitz : un état dépressif sévère, lié à un contexte de carences extrêmes.

Dans les orphelinats roumains, les soins vitaux et hygiéniques étaient apportés aux bébés, mais aucune stimulation n'était réalisée. Les bébés manquaient de milieu stimulant et développaient des états dépressifs sévères. Le même résultat a été décrit dans le cas de personnel soignant multiple (changements permanents de personne pour s'occuper des enfants)²²⁵.

Cependant, même ce modèle ne correspond pas puisque l'on sait que c'est moins la pauvreté du milieu que l'absence d'une figure d'attachement qui provoque ces troubles graves. Dans le même contexte (orphelinat-guerre), il est probable que des soins moins impersonnels et réalisés par la même personne auraient suffi à limiter l'apparition de ce tableau²²⁵.

En conclusion de cette comparaison éthiopathogénique, il y a une nette différence sur l'origine de ces états pathologiques entre l'Homme et l'animal : chez l'enfant, plutôt que l'influence du milieu importante pour l'animal, c'est surtout l'influence de la mère qui explique de nombreux troubles.

5) Une résilience canine ?

Pour finir, il nous faut évoquer la résilience ; il était en effet difficile d'aborder les troubles du développement sans parler de ce sujet.

La résilience correspond à « la capacité à réussir, à vivre et à se développer positivement, de manière socialement acceptable, en dépit du stress ou d'une adversité qui comportent normalement le risque grave d'une issue négative » (Cyrulnik, 2001)²³³.

Se soulèvent alors quelques questions essentielles : la résilience est-elle un concept qui justifie une apparence sociale normale, mais suspecte après un développement dans la souffrance ? ou est ce réellement le processus qui permet la reconstruction de l'homme en dépit des blessures de l'enfant ? La question reste posée chez l'homme.

Chez le chien, on s'est demandé si le fait d'être bien intégré à un système malgré les conditions de développement initiales désastreuses était une preuve de l'existence d'une résilience canine.

De nombreuses données cliniques montrent que dans des populations (élevages), des lignées ou des portées de chiens souffrant de graves troubles du développement, il existe un nombre non négligeable d'individus qui n'expriment pas ces troubles et paraissent sains. Il faut en particulier noter que dans le cas du syndrome de privation sensorielle, le développement en

milieu hypostimulant ne représente pas un critère diagnostique, tous les chiens ne développant pas obligatoirement un syndrome de privation.

Est-ce pour autant qu'ils sont indemnes ? Peut-on envisager que l'hyperattachement secondaire, permettant un semblant de stabilité émotionnelle, soit responsable d'un certain degré de « résilience » ?

Il semble que la résilience chez le chien fasse plutôt appel à des mécanismes compensatoires qu'à un miracle de reconstruction psychique.

De plus, le déficit des structures nerveuses étant majoritairement définitif et irréversible, peut-on vraiment considérer un chien comme « résilient » et capable d'évoluer de son SP sans traitement ?

VI) Le syndrome de privation sensorielle : exemples chez le chien

Les différentes conséquences d'une privation sensorielle au niveau neuronal, endocrinien, biochimique, cognitif et comportemental nous amènent maintenant à envisager le résultat clinique de toutes les atteintes que l'on a détaillées tout au long de l'exposé.

Nous allons donc aborder un aspect très clinique de la privation sensorielle, en parlant du syndrome qui caractérise les conséquences comportementales d'une privation précoce chez le chien : il s'agit du syndrome de privation sensorielle (SP).

Notre étude clinique se limitera au chien, car c'est chez cette espèce que cette entité a été définie et étudiée en clinique.

Nous ne traiterons pas de façon détaillée la thérapeutique chimique ou comportementale du SP, ceci nécessitant une étude approfondie à elle seule.

1) Définition et description clinique

D'après les différentes recherches expérimentales sur la privation chez des espèces différentes, comme on l'a vu précédemment, il a pu être mis en évidence des caractères comportementaux communs du syndrome obtenu : l'absence d'édification des différents comportements relationnels et sociaux, l'absence de trames cognitives et le déficit d'apprentissage qui en résulte, la modification du comportement moteur, l'existence d'une anxiété accompagnée ou non de stéréotypies, et une inhibition importante pouvant aller jusqu'à la dépression.

La tentative d'isoler de tels caractères en clinique pouvait au départ sembler vaine, les conditions expérimentales de privation étant tellement dures et poussées qu'il était a priori impossible de les retrouver en pathologie spontanée.

En réalité, les données cliniques ont permis de définir le syndrome de privation sensorielle, dont la diversité des expressions cliniques aurait pu, au départ, dérouter. On retrouvera cependant un certain nombre de modifications comportementales communes.

Le syndrome de privation sensorielle est l'entité pathologique qui correspond à l'association de symptômes provoqués par une expérience déficitaire au jeune âge, caractérisé par l'absence ou l'insuffisance de développement des comportements exploratoire et sociaux associée à un processus anxieux et une inhibition plus ou moins poussée (Pageat, 1986)¹⁹⁷.

De façon concrète, le tableau clinique du SP, bien que très polymorphe, est dominé par des réactions de peur. L'animal présente un déficit de gestion des informations sensorielles et manifeste de la peur à tout nouveau stimulus, avec une incapacité à s'adapter¹⁹⁶.

Le SP constitue, avec le syndrome Hypersensibilité Hyperactivité (HSHA), un des principaux troubles du développement du chien. Lié aux conditions de développement, ses conséquences se font sentir tout au long de la vie de l'animal¹⁹⁶.

Les circonstances d'apparition sont capitales à souligner, car ce syndrome ne se déclenche que lors d'un *changement de l'environnement* : changement de milieu lors de changement de propriétaire, et ce de façon unidirectionnelle, c'est-à-dire lors du passage du milieu d'origine à un environnement beaucoup plus stimulant. Suite à un développement en milieu hypostimulant, le chien est incapable de gérer des informations sensorielles plus riches que celles de son milieu initial.

Très classiquement, il s'agit de chiots nés à la campagne et emmenés en ville : à partir de ce schéma, toutes les variations sont possibles, en gardant le passage d'un milieu pauvre vers un milieu riche en stimulations.

Dans l'approche française, on distingue, cliniquement, trois stades, établis par Pageat, correspondant à des degrés de gravité et d'évolution croissants, et sans aucun lien évolutif : ce sont trois états pathologiques différents. C'est sur cette approche que nous nous attarderons¹⁹⁶.

Nous citerons également le « kennel syndrome » et l'« isolation syndrom » décrits par Scott et Fuller.

1. Les différents stades cliniques

A/ Approche française

a) Stade 1 (phobique)

Le stade 1, ou stade des phobies ontogéniques, est la forme la plus fruste de cette pathologie. Elle se caractérise par ses circonstances de développement et par la présence d'un comportement social et exploratoire partiellement normal. Cette forme clinique se rencontre surtout vers l'âge de 3 mois, lorsque les chiots sont vendus. Les signes cliniques sont peu caractéristiques, ce qui rend le diagnostic difficile, et justifie le fait qu'il y ait peu de diagnostic de syndrome de privation à ce stade 1^{196,197}.

Ce stade correspond à une incapacité à supporter les contacts avec un ou plusieurs types de stimuli bien identifiables et peu nombreux : pétards, voitures, bruits urbains, foule, enfant...

Les signes cliniques, que nous illustrerons plus loin, sont représentatifs d'un état phobique, regroupant :

- des manifestations organiques (tachycardie, tachypnée, tremblements, ptyalisme, mydriase, mictions et défécations émotionnelles...)

- des comportements d'évitement (inhibition, fuite, besoin de se cacher, agression par peur ou par irritation)
- puis, très rapidement, une hypervigilance et une anticipation vis-à-vis du stimulus déclencheur (donc augmentation du nombre de stimuli déclencheurs)
- et éventuellement, avec l'anticipation, une évolution vers l'hyperagressivité secondaire.

b) Stade 2 (anxieux)

Le stade 2, ou anxiété de privation, est dominé par un état anxieux rassemblant des signes d'inhibition et des activités de substitution. Toutes les activités du chien sont perturbées par le manque d'adaptabilité à l'environnement.

A ce stade, les stimuli déclencheurs sont très nombreux et difficilement identifiables ^{196, 197}.

Cliniquement, on constate :

- des comportements d'évitement et manifestations neurovégétatives
- une incapacité à gérer les variations du milieu : le chien ne parvient pas à s'habituer aux modifications (lieu, objet, personne) et le comportement alimentaire et éliminatoire en sont perturbés : les prises alimentaires sont nocturnes, en cachette, et le chien est souvent malpropre car il ne peut uriner ou déféquer que dans un environnement stable.
- un comportement exploratoire déficitaire avec des postures caractéristiques quasisynthomoniennes : l'exploration statique correspond à un animal dont l'arrière du corps et les oreilles sont en position basse, de recul, le cou tendu, queue entre les postérieurs, avec des mouvements du corps vers l'avant et vers l'arrière, les pieds joints restant collés au sol ; la posture d'expectative, présente avant toute phase d'exploration, correspond à un animal figé, les membres raidis, dont l'arrière du corps est à nouveau en position basse, de recul.
- l'apparition d'activités substitutives, principalement le léchage
- chez les femelles il peut exister des pseudocycèses avec maternage d'objet, anorexie, gémissement, ou encore troubles génitaux ²⁰⁸.

A ce stade, la stabilisation est possible par la création d'un lien d'hyperattachement avec les propriétaires : il s'agit alors d'un hyperattachement secondaire ou de la persistance d'un lien d'attachement primaire qui n'aura pas été rompu. Cependant, malgré l'hyperattachement, toute variation du milieu, même insignifiante, provoque chez le chien des accès de panique plus ou moins importants (changement de place d'un meuble dans la maison ou présence inhabituelle d'une poubelle sur le parcours de la promenade) ²⁰⁸.

On constate également des troubles des apprentissages : hors de son milieu d'équilibre, le chien est incapable de répondre aux ordres simples, et l'apprentissage de la propreté est difficile si l'animal a peur de sortir.

c) Stade 3 (dépressif)

Le stade 3, ou dépression de privation, est caractérisé par un état dépressif chronique :

- l'inhibition totale domine : absence d'activité exploratoire et ludique
- les troubles du sommeil sont fréquents : hyposomnie, avec des inversions des cycles
- l'animal est prostré, les prises de nourriture sont nocturnes
- la malpropreté est présente : élimination proche du lieu de couchage, voire énurésie et encoprésie ^{196, 197}.

Ce stade est extrêmement déficitaire et invalidant pour l'animal.

B/ Le « Kennel syndrom »

On peut également citer le « kennel syndrome » et l'« isolation syndrome », qui sont en réalité des cas particuliers du syndrome de privation décrit par Pageat.

Les auteurs (Scott et Fuller, Fox) ¹⁰⁸ décrivent dans ces affections des réactions anxieuses de peur lors de la rencontre avec des stimuli ou des personnes inconnus, si les chiens ont été isolés et peu manipulés avant l'âge de 5 à 7 semaines.

Scott parle de réponses inappropriées, de stress excessif, et de peur de l'homme ; il décrit une impossibilité à gérer les situations de stress : quand un homme inconnu est introduit dans une pièce où se trouve un chiot élevé en chenil jusqu'à l'âge de 7 semaines, le chiot met 2 jours pour s'habituer à un expérimentateur et pour explorer à nouveau la pièce, à conditions que l'expérimentateur reste immobile. Quand la personne bouge, le chiot demeure totalement inhibé dans un coin de la pièce. Si ces chiots sont gardés en chenil jusqu'à l'âge de 14 semaines, ils ne viennent pas au contact et restent inhibés dans un coin, même au bout de 2 jours ^{106, 107, 108}.

Ce sont des chiens difficiles à caresser, impossibles à rattraper quand ils s'enfuient, et la communication est impossible.

Si on les approche de trop près, ces chiens adoptent une posture caractéristique : dos voussé, queue entre les jambes, oreilles plaquées, et peuvent présenter de l'agressivité par peur.

Les interactions avec l'environnement sont très altérées : dans le « kennel syndrom », toute modification, même faible, du milieu entraîne une réaction émotionnelle exagérée, avec des marques de peur et d'anxiété.

La démarche du chien dans un milieu inconnu est caractéristique : tête basse, le corps près du sol, les membres fléchis, la queue basse, et les déplacements sont effectués prudemment, avec des mouvements stéréotypés, de préférence en longeant les murs. L'inhibition de l'animal augmente d'autant plus que la complexité du milieu augmente, l'activité locomotrice étant la plus touchée. Le chien recherche un environnement pauvre (placards, pièces isolées, coins sombres) et produit des activités autocentrées (léchage, mordillements et même automutilation) ^{106, 107, 108}.

Melzack et Scott (1957) ¹⁰⁷ parlent d'augmentation du seuil de réaction à la douleur ; le comportement de réponse à la suite d'un stimulus douloureux est désorganisé et la seule réaction obtenue est le « freezing », correspondant à une inhibition motrice totale : le chien est complètement immobile, incapable d'évitement ou de fuite.

Enfin, les capacités d'apprentissage sont particulièrement diminuées, car tout apprentissage nouveau est vécu comme une situation de stress que l'animal ne contrôle pas.

Un cas extrême correspond à l'« isolation syndrom » : dans ces syndromes, l'hyposocialisation est générale : l'animal ne s'intéresse à rien, ne joue pas, n'imité pas, n'aboie pas, ne remue pas la queue (le comportement de remuer la queue est un symptôme important souvent décrit par les anglo-saxons) ; il ne répond pas aux sollicitations des autres chiens, ne reconnaissant pas le stimuli sociaux spécifiques, ne s'intéresse pas à sa propre espèce. Il s'isole et adopte une position de soumission en cas de conflit (c'est la seule communication intra spécifique connue par ces chiens), aucune posture de dominance n'est jamais produite. Dans ce syndrome, contrairement au « kennel syndrom », les comportements agressifs sont inexistantes.

Les comportements reproducteurs sont difficilement réalisables (refus de contact, comportements maternels déficients) ^{106, 108}.

2. Le polymorphisme clinique

Comme nous allons l'illustrer avec les cas cliniques, le syndrome de privation sensorielle est une entité clinique très polymorphe, car elle touche à trois signes comportementaux très communs dans les troubles du comportement : phobie, anxiété et dépression.

Il peut de plus exister une comorbidité importante, qui complique le tableau clinique et le rend très variable en fonction du syndrome associé, en particulier avec le syndrome HS-HA, mais aussi avec tous les troubles comportementaux de l'adolescent et de l'adulte (troubles hiérarchiques, désocialisation, anxiété de séparation...) ¹⁹⁶.

En effet, les maîtres s'investissent souvent énormément dans le traitement du SP, donnant de nombreuses prérogatives au chien et favorisant ainsi l'émergence de troubles hiérarchiques ; de plus, l'hyperattachement secondaire qui permet au chien de se stabiliser en présence des maîtres peut amener le développement d'une anxiété de séparation ; enfin, des chiens privés par leurs maîtres de tout contact social à la puberté, par peur de leurs réactions, présentent un risque de désocialisation ¹⁹⁶.

Les signes phobiques, anxieux et dépressifs ayant de très nombreuses origines et manifestations possibles, la clinique d'un syndrome de privation peut être difficile à différencier des autres troubles possibles ; il faut également penser aux anomalies neurosensorielles (surdité, troubles de la vision, troubles neurologiques) qui peuvent modifier la perception et l'analyse de l'environnement, et aux dysendocrinies qui peuvent provoquer de l'anxiété.

Au bilan, le syndrome de privation peut revêtir plusieurs aspects, et la clinique s'étend des cas typiques aux cas plus complexes mêlant plusieurs entités comportementales.

2) Cas cliniques

Pour cette partie purement clinique et illustrative, nous avons choisi de rapporter des cas issus de certains mémoires pour l'obtention du diplôme de vétérinaire comportementaliste. Il aurait été sans doute plus intéressant de suivre des cas en clinique chez un vétérinaire comportementaliste, mais cela n'a malheureusement pas été possible pour des raisons techniques.

Les quatre premiers cas proviennent du mémoire de Valérie Dramard ²³⁶.

Le cinquième cas est issu du mémoire de Muriel Alnot-Perronin ²²⁶.

Les deux premiers cas correspondent à un cas typique du syndrome de privation sensorielle au stade 2, le plus fréquemment rencontré en clinique.

CAS N°1

Motif et Anamnèse

Motif :

Léa, chienne boxer de 2 ans, a peur du bruit et des gens depuis l'emménagement de ses propriétaires à Paris il y a 6 mois ; elle a pris un traitement (Relazine®) pendant un mois, qui a permis une légère amélioration mais pas de persistance de cette amélioration après l'arrêt du traitement.

Propriétaires/milieu de vie :

Il s'agit d'un couple dont la fille possède un Yorkshire. Avant le déménagement à Paris, ils habitaient à la campagne, en Slovénie.

Observation directe:

La chienne reste derrière le siège des propriétaires, tremble et halète, et n'a aucun comportement exploratoire ; elle ne vient pas quand le vétérinaire l'appelle.

Examen somatique :

Quand la chienne a peur au cours d'une promenade, elle tremble énormément et n'avance plus, allant parfois jusqu'à la miction émotionnelle si la peur est intense.

Examen comportemental :

comportements centripètes

-comportement alimentaire et dyspsique :

La chienne obtient son repas avant ou après les maîtres ; elle mange seule et vite généralement. Si on rentre dans la cuisine ou si elle entend un bruit lorsqu'elle est en train de prendre son repas, elle s'interrompt.

-comportement éliminatoire :

Léa est propre en général mais une fois par mois, les propriétaires retrouvent une flaque d'urine dans le séjour ou le couloir.

-sommeil et couchage :

La journée, elle se trouve sur le canapé dans le séjour, le couloir ou la cuisine ; elle ne grogne pas quand on la pousse pour la déloger.

La nuit, elle dort dans un couffin dans la chambre ; elle ne présente pas de trouble du sommeil.

comportements centrifuges :

-comportement d'agression :

Aucun comportement agressif n'a été rapporté par les propriétaires.

-comportement exploratoire :

La chienne a peur de rentrer seule dans certaines pièces de l'appartement.

Dans la rue, elle s'arrête de marcher et refuse d'avancer à la vue d'une poubelle, d'une porte de garage, de gens. Elle doit être tirée pour qu'elle avance au début de la promenade, puis, à la fin, elle court pour rentrer plus vite à l'appartement.

Laissée seule dans l'appartement, elle commet des dégradations presque tous les jours : elle ronge les coins de table, mordille et déchiquette le canapé, le matelas, les CD, les journaux.

A leur retour, les propriétaires la répriment verbalement.

Dans la maison de campagne, les propriétaires rapportent qu'elle semble moins nerveuse et qu'elle ne fait aucune destruction.

comportements mixtes :

comportement sexuel :

Les cycles sexuels sont réguliers.

développement comportemental

-lieu et âge d'acquisition :

Léa a été acquise à 3 mois chez un particulier en Slovénie ; sa mère vivait en chenil à l'extérieur de l'habitation, et la chienne a vécu avec la mère et les autres chiots jusqu'à l'acquisition.

-déroulement du développement :

Pendant 1 an et demi, Léa a vécu à la campagne. Ses propriétaires l'emmenaient rarement en ville car ils ont tout de suite constaté qu'elle en avait peur.

-socialisation aux chiens :

Il existe une bonne socialisation aux congénères, mais elle a peur des chiens lorsqu'elle est promenée dans Paris.

-socialisation à l'homme :

Les propriétaires relatent un retrait systématique quand elle est en contact avec des gens qu'elle ne connaît pas. La socialisation à l'homme est donc médiocre.

Diagnostic :

Les **manifestations de peur en milieu urbain**, associées à l'existence de **postures d'expectative** et **d'exploration statique** caractéristiques observables en consultation, permettent d'établir un diagnostic de syndrome de privation sensorielle de stade 2 (anxiété de privation). Parallèlement, on note une mauvaise socialisation à l'homme.

De plus, l'origine ontogénique des troubles (elle a toujours eu peur de l'environnement urbain) permet d'écarter le diagnostic des phobies post traumatiques.

Traitement :

traitement médicamenteux :

Les manifestations de peur associant tremblements, mictions émotionnelles, inhibition de l'exploration semblent plutôt liées à un dérèglement de l'activité noradrénergique. Par ailleurs, les activités substitutives liées à une exploration orale exacerbée (destructions d'objets et mobilier) impliquent le système dopaminergique. Le médicament choisi est la Sélégiline à 0,5 mg/kg le matin (Selgian®).

thérapie comportementale :

-régression sociale dirigée :

-Le lieu de couchage est déplacé en périphérie des pièces

-Les propriétaires doivent refuser l'accès de la chienne au canapé

-La distribution de l'alimentation se fait après le repas des maîtres ; ils doivent laisser la chienne manger seule dans la cuisine, et retirer la gamelle 10 minutes après

-Les propriétaires reprennent l'initiative des contacts : ce sont eux qui appellent la chienne pour la caresser et pour jouer mais ils ne doivent pas répondre systématiquement à ses demandes de contact.

-utilisation d'un chien thérapeute :

La présence du Yorkshire de la fille fournit une option intéressante, qui est l'utilisation du chien « normal », c'est-à-dire qui n'a pas peur, pour sécuriser la chienne. Il faut donc sortir la chienne dans la rue avec le Yorkshire, ne pas la reconforter quand elle ne veut plus avancer mais la stimuler pour jouer avec une balle de tennis.

Evolution :

contrôle à 4 semaines :

Les propriétaires évaluent l'amélioration à 5/10. Ils ont suivi la thérapie complètement sauf pour le canapé qui reste un endroit où Léa se couche souvent, mais elle se pousse spontanément quand on veut s'y asseoir.

Elle rentre dans toutes les pièces de l'appartement, tremble moins dans la rue ; il lui arrive même de demander à sortir le matin.

Aucune dégradation n'a été constatée sauf un magazine retrouvé déchiqueté.

Dans la rue, elle ne s'arrête plus de marcher quand elle voit une poubelle ou une personne, et n'a plus peur des autres chiens non plus.

En consultation, la chienne explore complètement la pièce, vient au contact quand le vétérinaire l'appelle, et joue avec la balle qu'il lui lance. Le comportement d'exploration statique est beaucoup moins fréquent.

thérapie et traitement :

La thérapie comportementale est complétée par les conseils suivants:

- lâcher la chienne dans le parc voisin pour qu'elle joue avec les autres chiens

- quand arrivent dans l'appartement des personnes qu'elle ne connaît pas, l'envoyer se coucher et la laisser venir au contact sans la forcer.

La sélégiline est continuée pendant 2 mois puis arrêtée sans sevrage.

La chienne conserve alors ses acquis ; mais un mois après l'arrêt de sélégiline, alors qu'elle est en chaleur, elle « rechute » : elle a à nouveau peur dans la rue et recommence à faire des destructions. La sélégiline est alors réadministrée à la même dose, et une amélioration s'ensuit. Pour éviter ce genre de problèmes, l'ovariectomie est conseillée.

Il s'agit ici d'un cas typique, tant au niveau des conditions de développement qu'au niveau des signes cliniques : au niveau sémiologique, on retrouve :

- le motif : la peur du bruit et des gens depuis le déménagement

- la vie jusqu'à 3 mois en chenil, à l'extérieur de l'habitation, sans contact suffisant avec l'homme (d'où sa socialisation à l'homme médiocre)

- la vie à la campagne sans contact avec les stimuli de la ville pendant 1 an et demi

- le passage de ce milieu hypostimulant au milieu urbain et l'apparition des troubles concomitante

- l'amélioration constatée dans la maison de campagne

- la prise de nourriture rapide, uniquement quand elle est seule

- la malpropreté récurrente

- les conduites d'évitement dans la rue (refus d'avancer au début, fuite à la fin)

- les dégradations en l'absence de ses maîtres laissant supposer un hyperattachement secondaire

mais aussi, au niveau clinique :

- l'absence totale de comportement exploratoire

- les manifestations neurovégétatives (tremblements, miction émotionnelle)

- les conduites d'évitement (refus du contact avec les gens)

- les postures caractéristiques : posture d'expectative, exploration statique

On a donc un état d'anxiété marqué (forte inhibition, comportement exploratoire nul, conduites d'évitement, prises de nourriture rapides, et manifestations neuro végétatives) apparu suite à l'immersion dans un milieu urbain, avec une incapacité à supporter les variations du milieu, et une stabilisation par l'hyperattachement secondaire à ses maîtres ; les stimuli déclencheurs nombreux (poubelle, gens inconnus, porte...) et les postures caractéristiques permettent de conclure à un syndrome de privation stade 2.

Les dégradations en l'absence des propriétaires proviennent vraisemblablement de la rupture avec les êtres d'attachement. En effet, lors de troubles anxieux, un hyperattachement secondaire tend à se développer. En l'absence de l'être d'attachement, la détresse que l'on

pourrait appeler « crise anxieuse » est associée à l'exacerbation d'activités substitutives telles que les mâchonnements d'objets.

L'utilisation de la sélégiline permet de diminuer les réactions émotionnelles du chien et de mettre en place la thérapie comportementale, qui utilise à la fois la mise en place d'un cadre hiérarchique clair et apaisant, le chien thérapeute sécurisant, l'arrêt des renforcements lors de situation de peur et la thérapie par le jeu.

Elle est particulièrement indiquée en cas d'inhibition marquée et représente le traitement de choix d'un SP de stade 2.

La thérapie de régression sociale dirigée, même si elle ne semble pas complètement indiquée lors d'un SP, est essentielle pour rétablir la cohérence des relations entre les membres de la famille et le chien ; ainsi, le contexte dans lequel évolue l'animal est plus cohérent, donc moins anxiogène, participant à la guérison de l'animal.

De plus, le chien thérapeute a un intérêt fondamental : il n'a pas peur des bruits urbains donc il se comporte normalement. Quand l'animal anxieux ressent de la peur face au stimulus anxiogène, il cherche à se rapprocher de ou des êtres d'attachement et guette leur comportement. Lorsqu'un de ces êtres est représenté par un congénère, le comportement normal de celui-ci permet d'apaiser très rapidement l'animal malade.

Une « rechute » est souvent constatée lors des chaleurs chez la chienne même si elle est encore médicalisée, elle nécessite une ovariectomie pour stabiliser le comportement des chiennes.

Le pronostic est relativement bon dans la mesure où il n'y a pas d'agressions susceptibles d'aggraver les troubles et les conséquences, dans la mesure où la socialisation aux autres chiens est correcte, et dans la mesure où les propriétaires sont disponibles et motivés pour collaborer ; cependant, le chien a 2 ans, la guérison est impossible et il existe un risque de rechutes fréquentes.

La peur des autres chiens doit être évaluée car le degré de socialisation d'un chien à ses congénères et à l'être humain influe sur le pronostic. Un mauvais degré de socialisation assombrit le pronostic car le chien et/ou l'homme, au lieu de constituer des individus sociaux apaisants, représentent des facteurs anxiogènes. Au contraire, une socialisation correcte à l'homme et aux animaux favorise les acquis sociaux qui permettent au chien de se « structurer » et de permettre une maturation sociale normale.

Cette peur des chiens n'existe qu'à Paris ; il est intéressant de constater que dans un contexte anxiogène, des « phobies » semblent se développer. Quand l'anxiété disparaît, ces pseudo phobies disparaissent. Il est donc important de faire préciser aux propriétaires si l'animal a peur des chiens quelque soit le contexte.

Motif et Anamnèse :

Motif :

Isis, femelle croisée colley de 5 ans vient à la consultation car elle panique dès qu'il y a du vent : elle grimpe sur les meubles, va se cacher dans le placard, gémit. Les propriétaires ne peuvent plus dormir lors de nuits ventées, et veulent donc rapidement trouver une solution. La chienne a toujours manifesté de la peur pour certains bruits mais les manifestations sont de plus en plus violentes.

Elle a reçu un traitement à base de sélégiline pendant un mois, et les propriétaires n'ont pas noté de nette amélioration.

Propriétaires :

Il s'agit d'un couple d'un cinquantaine d'années vivant dans un appartement à Paris.

Observation directe :

Pour la faire entrer dans la salle de consultation, la propriétaire doit prendre la chienne dans ses bras car elle refuse totalement d'avancer; pendant la consultation, Isis gémit et saute à plusieurs reprises sur les genoux de sa propriétaire. Elle ne se repose pas un instant et réagit au moindre bruit. Elle ne vient pas au contact quand la vétérinaire l'appelle mais ne cesse de déambuler en gémissant.

Examen somatique :

Les propriétaires rapportent que la chienne tremble souvent, gémit, halète quand elle a peur. Une crise de panique est généralement suivie d'une période d'anorexie de deux jours.

Examen comportemental :

comportements centripètes :

-comportement alimentaire et dyspsique :

Le chienne reçoit deux repas par jour en boîtes, et elle a des croquettes en permanence ; elle ingère rapidement son repas et préfère manger seule. La gamelle est déposée dans le couloir.

-comportement somesthésique et stéréotypies :

Aucun comportement somesthésique ni aucune stéréotypie ne sont notées.

-comportement éliminatoire :

La chienne est propre.

-sommeil et couchage :

Elle a son couchage dans le couloir à côté de la gamelle, mais elle y va très peu. Elle ne s'isole jamais pour dormir : elle est toujours dans la même pièce que la propriétaire. Elle se couche parfois au milieu du séjour mais on ne l'enjambe pas car elle se lève à chaque fois qu'une personne se lève.

La qualité du sommeil est médiocre : elle ne dort presque plus la journée et reste vigilante. Elle se réveille à 5 heure du matin et la propriétaire l'emmène dormir avec elle sur le sofa, pour ne pas qu'elle réveille son mari.

Les propriétaires rapportent que la chienne semblait mieux dormir avant et être moins « collante ».

comportements centrifuges :

-comportement d'agression :

Aucune agression n'a été notée.

-comportement exploratoire :

Le comportement exploratoire est normal lorsqu'elle est sur la plage, elle ne semble alors avoir peur de rien. En revanche, à Paris, la chienne a peur de marcher dans la rue, dans un endroit étranger et réagit au moindre bruit.

Pendant la consultation, la chienne gémit, déambule et recherche un contact physique avec la propriétaire en bondissant sur ses genoux.

Ses crises de panique ont commencé en même temps que les bourrasques de vent : la chienne tourne, gémit, déambule et monte sur les tables. Il lui faut beaucoup de temps pour se calmer, probablement en raison de la durée du stimulus « phobogène ». Ces crises n'ont pas diminué en intensité avec l'administration de sélégiline.

Les propriétaires s'arrangent à présent pour ne pas la laisser seule car elle ne le supporte plus : elle gémit et déchiquette les magazines.

La propriétaire rapporte que la chienne a tendance à prendre dans sa gueule des corps étrangers et peut en ingérer des morceaux.

comportement mixte :

comportement sexuel :

Les chaleurs sont régulières ; les dernières remontent à 15 jours.

développement comportemental :

-lieu et âge d'acquisition :

La chienne a été achetée à 3 mois dans une des animaleries des quais parisiens ; les propriétaires ont eu pitié de ce chiot qui ne bougeait pas au fond de sa cage et semblait avoir peur des autres chiots qui lui grimpaient dessus sans arrêt. L'animalier leur a dit qu'il était temps que la chienne soit adoptée car elle ne mangeait pas. Les propriétaires ne possèdent aucune autre information sur ses origines.

La propriétaire a ajouté qu'elle souffrait à l'époque d'une dépression et voulait un animal pour l'aider.

-déroulement du développement :

Lorsqu'ils ont pris le métro pour rentrer chez eux, la chienne tremblait et a déféqué ; elle a aussitôt mangé en arrivant dans son milieu de vie. D'emblée les propriétaires ont remarqué qu'elle avait peur de tout (inhibition de l'exploration) et notamment de la pelouse. Ils ont estimé que la peur diminuerait pendant sa croissance, ce qui n'a pas été le cas.

-socialisation aux chiens :

Elle a une peur systématique des chiens qu'elle rencontre : elle se couche à leur approche et fuit.

-socialisation à l'homme :

Elle ne semble pas avoir peur de gens, et joue notamment volontiers avec les enfants.

-acquisition de la morsure inhibée :

Elle n'a jamais vraiment mordillé d'après ses propriétaires, et ne mordille plus du tout.

-activité ludique :

Les propriétaires rapportent qu'elle ne jouait plus depuis plusieurs semaines, mais ils ont constaté une reprise du jeu depuis une semaine avec sa balle.

Interactions avec les propriétaires :

L'attachement est, de façon évidente, plus prononcé envers la propriétaire, et encore plus marqué avec sa fille lorsqu'elle vient chez ses parents ; c'est elle qui l'a prise au sortir de l'animalerie.

Diagnostic :

Il s'agit d'un syndrome de privation sensorielle de stade 2 ayant évolué en anxiété intermittente avec manifestations de panique lors de bruits importants. L'état de vigilance est particulièrement augmenté et les troubles du sommeil prononcés. Le syndrome de privation pouvait être caractérisé de stade 3 à l'acquisition (inhibition complète, anorexie).

Traitement :

traitement médicamenteux :

La clomipramine à 2,5 mg/kg/j en deux prises est prescrite. Les propriétés anxiolytiques de cette molécule contribuent à traiter l'anxiété intermittente.

thérapie comportementale :

Elle est fondée sur une thérapie par le jeu : au moins 5 fois dans la soirée, tous les jours, et lorsque la chienne a peur, les propriétaires l'appellent pour qu'elle vienne jouer.

Parallèlement, un lieu de couchage est fixé dans l'atelier, près du mur. Le soir, si la chienne pénètre dans la chambre dont la porte reste ouverte, elle est renvoyée dans son couchage ; si elle pénètre pendant la nuit, les propriétaires font semblant de dormir donc ne la renvoient pas. Au réveil, ils se fâchent si elle est dans la chambre. Si la chienne gémit la nuit, ils la renvoient ; il ne faut pas que la propriétaire se lève pour aller la réconforter et dormir avec elle sur le sofa, sinon un rituel risque de s'installer.

Evolution :

contrôle à 5 semaines :

Les propriétaires évaluent l'amélioration à 8/10. La thérapie a été en grande partie suivie.

-points positifs :

La chienne est moins nerveuse, elle a moins peur dans la rue, n'a plus du tout peur dans l'appartement ; elle se réfugie moins souvent dans les placards.

Dans la salle de consultation, elle entre volontiers, semble beaucoup plus apaisée que lors de la première consultation, gémit parfois mais ne monte plus sur les genoux de sa propriétaire. Elle joue même avec une balle et vient au contact quand la vétérinaire l'appelle.

-points négatifs :

Elle a parfois peur de sortir quand la nuit tombe.

La nuit, elle se réveille encore plusieurs fois et déambule de pièce en pièce, réveille la propriétaire qui continue à aller dormir avec elle.

Elle semble avoir encore peur des autres chiens.

Quand ses propriétaires l'appellent, elle ne vient pas toujours alors qu'avant elle était tout le temps collée à eux.

thérapie et traitement :

La thérapie comportementale est complétée par une thérapie de régression sociale dirigée :

-Les propriétaires doivent prendre l'initiative des jeux et des contacts, et doivent la repousser quand elle est collante

-Quand elle réveille la propriétaire la nuit, son mari se joint à elle pour la renvoyer de la chambre

-Elle ne doit pas être tolérée sur le canapé.

L'administration de clomipramine est continuée.

-contrôle à 11 semaines :

La chienne va mieux ; toutefois, la propriétaire rapporte que son état s'est dégradé pendant 2 à 3 semaines : elle était apathique et recommençait à sursauter au moindre bruit. Puis elle est naturellement revenue à un comportement normal. Cette période correspondait au métoestrus (deux mois après les chaleurs), c'est pourquoi l'ovariectomie est conseillée.

La clomipramine est poursuivie encore 1 mois.

A nouveau, la sémiologie et la clinique sont caractéristiques :

- le motif : les crises de panique lors d'une modification de l'environnement (vent)

- la vie jusqu'à 3 mois en animalerie, le caractère inhibé, peureux et l'anorexie du chiot

- la réaction de peur (neurovégétative) dans le métro

- l'amélioration constatée à la plage
 - la prise de nourriture rapide, uniquement quand elle est seule
 - les troubles du sommeil (hyposomnie)
 - les conduites d'inhibition et de peur de nombreux stimuli (pelouse, rue, bruit, endroit étranger)
 - les dégradations en l'absence de ses maîtres laissant supposer un hyperattachement secondaire
- mais aussi, au niveau clinique :
- l'absence totale de comportement exploratoire
 - l'hypervigilance très marquée (réaction au moindre bruit, mauvaise qualité du sommeil)
 - les manifestations neurovégétatives (tremblements, miction émotionnelle)
 - les conduites d'évitement (refus d'avancer dans la salle de consultation, refus du contact avec la vétérinaire)
 - l'hyperattachement très marqué (contact permanent avec ses propriétaires, refus de la séparation)

On a donc le même tableau que dans le cas précédent, avec une anxiété intermittente marquée (forte inhibition, hypervigilance, comportement exploratoire nul, conduites d'évitement, prises de nourriture rapides, troubles du sommeil et manifestations neuro végétatives) sous forme de crises de panique apparaissant lors de changement du milieu, et une stabilisation par l'hyperattachement secondaire à ses maîtres. Les conditions de développement évoquent clairement un syndrome de privation au stade 2.

Cependant, l'hypothèse d'un HSHA doit être écartée, notamment en raison de l'hypertrophie de l'activité motrice et de l'exploration orale ; mais cette activité motrice exacerbée n'avait pas été notée auparavant, c'est au cours de l'évolution des troubles que les propriétaires ont constaté une augmentation de la vigilance.

De plus, l'hypothèse d'une phobie post traumatique au vent est également écartée car la peur pour certains bruits ou certains objets a toujours été présente.

Le psychotrope choisi est la clomipramine en raison de l'hypervigilance et des troubles du sommeil.

La thérapie comportementale se réalise en 2 temps : tout d'abord, une thérapie par le jeu est mise en place, puis, parallèlement à l'amélioration de l'anxiété, la chienne reprend des prérogatives de dominance. Celles-ci lui sont retirées lors de la consultation de contrôle et une thérapie de régression sociale dirigée est alors instaurée. Il est intéressant de constater un « débloccage » dans la maturation sociale de la chienne quand les troubles anxieux cessent.

Enfin, il est intéressant de noter le rapport affectif entre la propriétaire et la chienne.

La thérapie comportementale a été difficile à faire appliquer, la propriétaire ayant une relation affective très forte avec la chienne.

Le comportement de la chienne montrait un manque de maturité sociale qui était renforcé par la propriétaire : quand la chienne montait sur les genoux, elle était tenue comme un enfant.

L'acquisition de la chienne est caractéristique : la propriétaire a craqué parce que la chienne était elle-même dépressive (inhibition comportementale dans la cage, anorexie, manifestations de peur). D'emblée, cette femme désirait un animal lui aussi malade sur qui reporter son chagrin afin de ne plus être seule : le chiot acquérait alors une seconde mère protectrice (hyperattachement secondaire) et la propriétaire adoptait une seconde « fille » qui, elle, ne partirait pas.

L'acceptation de voir grandir sa chienne, et notamment de ne plus l'avoir tout le temps près d'elle était difficile à admettre : l'apaisement de l'anxiété était donc finalement une source de troubles, puisque la chienne n'ayant plus autant besoin de sa maîtresse, celle-ci perdait son rôle de mère protectrice.

Le rôle du thérapeute n'est alors plus seulement de traiter l'animal, mais aussi de faire accepter au propriétaire la guérison de leur animal. Quand l'animal guérit, les relations affectives sont modifiées, le système familial est déstabilisé et un nouvel équilibre doit être trouvé. Ceci peut expliquer les nombreux échecs thérapeutiques et peut justifier que des gens puissent vivre pendant des années avec un animal pathologique.

Voyons à présent quelques cas cliniques présentant des symptômes plus variés.

CAS N°3²³⁶

Motif et Anamnèse :

Motif :

Bonny, berger des Pyrénées femelle de 10 ans, est présentée pour agressivité : lorsqu'elle a peur (perceuse, sonnerie de téléphone), elle s'énerve, se jette sur sa gamelle, détruit les objets à sa portée et mord violemment si une personne s'approche d'elle à ce moment là. Ces troubles existent depuis toujours mais l'agressivité a augmenté au point que les propriétaires envisagent l'euthanasie.

Propriétaires/milieu de vie :

Il s'agit de la mère et de la fille, qui sont en appartement avec un chat.

Observation directe :

La chienne défèque (selles diarrhéiques) dès son arrivée en salle de consultation, puis tremble et présente une tachypnée. Elle n'explore pas la salle et ne vient pas quand la vétérinaire l'appelle.

Examen somatique :

A chaque fois qu'elle a peur, elle émet des selles diarrhéiques et urine.

Examen comportemental :

comportements centripètes :

-comportement alimentaire et dyspsique :

Elle aboie pour réclamer à manger (gamelle ou nourriture à table) ; sa ration est déposée avant le repas des maîtres.

Elle présente une polyphagie, mange très vite, et vole fréquemment ; elle mange seule ou en présence de ses propriétaires.

Lorsque ses crises se déclenchent, elle se jette sur la nourriture à disposition.

-comportement éliminatoire :

Elle est propre sauf pendant les crises où elle émet des selles diarrhéiques et urine en marchant.

Dans la rue, elle est anxieuse lorsqu'elle urine ou défèque au point qu'elle marche en même temps.

-sommeil et couchage :

Dans la journée, elle ne dispose d'aucun endroit fixe, c'est elle qui choisit où elle se couche : devant la porte d'entrée, dans les passages, sur les fauteuils du séjour.

La nuit, elle se couche devant la porte de la chambre de la propriétaire. Cette dernière rapporte que la chienne est hypervigilante et qu'un rien la réveille.

comportements centrifuges :

-comportement d'agression :

Outre les agressions redirigées lors de crise, on note d'autres types d'agression.

-comportements d'agression :

Hiérarchique : elle grogne quand on la caresse alors qu'elle est couchée dans un fauteuil et refuse de descendre de la voiture en adoptant une attitude très menaçante

Par irritation : il est impossible de lui mettre un collier ou de lui faire prendre un bain

Territoriale : lors de visites

Par peur : lorsqu'elle a peur du bruit, les propriétaires notent une mydriase qui précède de quelques secondes les agressions violentes sur objets ou personnes accompagnées ou non de grognements simultanés. Il lui faut environ 2 heures pour revenir au calme.

-comportement exploratoire :

La chienne a peur de tous les bruits importants, notamment les claquements. Depuis 2 ans, elle refuse de sortir dans la rue et il faut la tirer ; en revanche, elle est détendue en forêt ou sur la plage.

comportements mixtes :

comportement sexuel :

Les cycles sexuels sont réguliers, et elle semble plus câline et moins agressive pendant les chaleurs. Elle a tendance à chevaucher les propriétaires, et présente parfois un comportement de pseudocybèse, avec nichée mais sans lactation.

développement comportemental :

-lieu et âge d'acquisition :

Elle a été adoptée dans un élevage situé à la campagne, à 2 mois et demi ; elle était déjà séparée de sa mère car elle était en chenil avec d'autres chiots et sa mère n'était pas visible.

-déroulement du développement :

Elle a vomi dès qu'elle est montée dans la voiture, à l'arrivée dans l'appartement, elle a aboyé quand elle a vu le mari et semblait en avoir peur.

Elle a beaucoup mordillé jusqu'à l'âge de 6 mois.

Elle n'a été sortie qu'à partir de l'âge de 3 mois ; elle a donc vécu dans un milieu sensoriellement pauvre jusqu'à l'âge de 3 mois. dès ses premières sorties en ville, elle a manifesté de la peur (refus de marcher et tentative de fuite).

-socialisation aux chiens :

La socialisation est correcte.

-socialisation à l'homme :

Elle a toujours eu peur des gens et particulièrement des enfants sur qui elle a toujours eu tendance à aboyer. Quand une personne l'approche, elle a un comportement d'évitement et peut mordre. On peut donc juger que sa socialisation à l'homme est mauvaise.

-activité ludique :

Elle joue très peu depuis qu'elle se trouve à Paris, mais joue d'avantage quand elle est sur la plage.

Diagnostic :

Il s'agit d'une anxiété intermittente avec manifestations de peur de type agressions par peur, miction et défécation par peur et exacerbation d'une activité substitutive (prise de nourriture) ; l'origine de cette anxiété est un syndrome de privation de stade 2 avec phobie sociale.

Parallèlement, une sociopathie s'est développée par la cession de nombreuses prérogatives de dominance ; cette situation contribue à aggraver l'anxiété existante.

Entre les crises, on note une nette inhibition des comportements avec notamment une absence des conduites exploratoires et des comportements de jeu. Ceci conduit à penser que l'anxiété évolue vers une dysthymie.

Traitement :

traitement médicamenteux :

Les manifestations de peur sont en partie digestives, donc on peut penser à une participation importante du système dopaminergique. De ce fait, de la sélégiline 0,5 mg/kg le matin est prescrite : ses propriétés anxiolytiques vont permettre de traiter l'anxiété de privation responsable de ses crises. L'objectif est que la chienne soit moins sensible aux bruits et que l'intensité de ses crises soit moins importante.

Par ailleurs, la sélégiline relance le comportement exploratoire et moteur, elle aidera donc à la mise en place de la thérapie.

thérapie comportementale :

Est mise en place une thérapie de régression sociale dirigée :

-Un lieu de couchage est attribué à la chienne (derrière un rideau près du mur dans le coin de la salle à manger)

-Les repas sont donnés après le repas des propriétaires, la gamelle est retirée 10 minutes après, et elle ne doit rien obtenir à table

-Les propriétaires doivent appeler la chienne pour jouer au moins 3 fois le matin et le soir ; si une crise se déclenche, il faut laisser la chienne seule dans la pièce, et ne pas tenter de la calmer.

Evolution :

contrôle à 4 semaines :

Les propriétaires évaluent l'amélioration à 5/10. La thérapie comportementale a bien été suivie.

-points positifs :

Les manifestations de peur lors des crises ont été beaucoup moins importantes : pas d'agression avec morsure, destructions moins violentes ; elles ont également duré moins longtemps.

Par ailleurs, elle paraît plus apaisée, notamment lors des sorties dans la rue, et moins sensible aux bruits.

Le comportement alimentaire est normal même si elle tente encore de voler la nourriture.

Elle se couche moins souvent dans le passage.

En consultation, la chienne tremble au début mais elle cesse au bout de quelques minutes et explore activement la salle.

-points négatifs :

Les agressions par irritation persistent, et la propriétaire rapporte, lorsqu'elle téléphone, un énervement de la chienne qui lui saute dessus.

La chienne refuse de venir quand on l'appelle, et elle est devenue malpropre : elle a uriné une dizaine de fois dans le milieu du séjour et dans le couloir.

thérapie et traitement :

La thérapie comportementale est complétée par les conseils suivants :

-Pour éviter les agressions lorsque le téléphone sonne, la propriétaire doit emporter le téléphone dans une autre pièce et ne pas crier

-Il est important de continuer à stimuler la chienne pour jouer

-Il ne faut pas nettoyer devant elle les flaques d'urine et, surtout, ne pas utiliser de produit ammoniacal.

La sélégiline est continuée à la même dose.

contrôle à 10 semaines :

Les propriétaires perçoivent une nette amélioration de 7/10 : aucune crise n'a été observée. Lorsque la chienne a entendu un bruit de perceuse, qui déclenchait auparavant systématiquement une crise de panique, elle s'est levée et s'est rapprochée de sa propriétaire.

Elle est propre depuis 2 semaines.

Elle n'aboie plus quand le téléphone sonne.

Elle semble, enfin, beaucoup plus calme et apaisée.

De plus, les propriétaires ont un Yorkshire depuis 3 semaines qu'elle suit tout le temps ; elle est encore un peu réfractaire pour répondre aux appels au jeu de ses propriétaires, mais le Yorkshire, lui, répond, et elle le suit.

Elle prend du plaisir à se promener dans la rue.

La sélégiline est continuée à la même dose pendant 4 semaines pendant lesquelles le comportement est stable, puis la chimiothérapie est arrêtée.

Le tableau sémiologique et clinique de ce cas comporte des éléments en faveur du syndrome de privation sensorielle (troubles neurovégétatifs, absence de comportement exploratoire, conduites d'évitement, peur des gens, de la rue et des bruits, hypervigilance, agressions par peur et activité substitutive, associés à un développement jusqu'à 3 mois dans un milieu pauvre en stimuli), mais on note également une sociopathie concomitante (prérogatives alimentaires, gestion et contrôle de l'espace, agressions hiérarchiques) qui complique la présentation clinique et la rend un peu moins caractéristique que les cas précédents.

De plus, le manque de contrôle moteur lors des crises et la violence des agressions, associés au mordillement important, suggèrent un sevrage trop précoce : la séparation de la mère a dû être effectuée avant l'âge de 2 mois.

Enfin, la chienne présente également une phobie sociale (évitement du contact avec les gens, agression incontrôlée lors de contact forcé).

D'où la présentation clinique des troubles sous forme de crises d'agression violentes avec boulimie comme activité substitutive.

Du fait des symptômes digestifs, la sélégiline est choisie.

Même s'il existe une sociopathie avec des agressions, la molécule a surtout été choisie pour traiter l'anxiété intermittente. En effet, les manifestations anxieuses ont toujours existé alors que les agressions hiérarchiques et par irritation ne sont apparues que beaucoup plus tard.

La thérapie comportementale a pour but de faire régresser la chienne dans la hiérarchie, donc de diminuer les agressions liées à la sociopathie. Les agressions pendant les crises sont des manifestations d'anxiété dont l'intensité et la fréquence sont diminuées par la sélégiline.

Dans un second temps, une thérapie par le jeu a été tentée ; cependant, obtenant peu de réponse de la chienne aux appels de la maîtresse, il a fallu ruser pour amuser la chienne et trouver des jeux attirant son attention.

L'anxiété intermittente commençait à évoluer vers une dysthymie bipolaire : les crises devenaient plus fréquentes et se déclenchaient de plus en plus facilement, et entre les crises, l'inhibition était de plus en plus marquée.

La sélégiline qui possède des propriétés anxiolytiques et thymorégulatrices était donc un traitement de choix.

Enfin, nous allons illustrer deux points classiques du syndrome de privation sensorielle : l'hyperattachement et les stéréotypies.

Motif et Anamnèse :

Motif :

Youki, femelle croisée boxer, âgée de 3 ans, est présentée à la consultation parce qu'elle est très peureuse : au moindre bruit, elle tremble et ne veut plus bouger. Par ailleurs, depuis 1 mois, elle est agressive avec les gens et les chiens.

Propriétaires/milieu de vie :

La propriétaire est une jeune femme qui travaille chez elle dans un studio à Paris qu'elle habite depuis 6 mois ; auparavant elle habitait chez ses parents.

Observation directe :

En salle de consultation, la chienne est hypervigilante ; elle explore la salle et prend dans sa gueule un bout de papier qui est au sol. Quand la vétérinaire l'appelle, elle ne vient pas au contact mais n'a pas de comportement agressif.

Examen somatique :

Elle présente une tachypnée et des tremblements lorsqu'elle est dans un endroit inconnu (partout sauf dans l'appartement) ; elle est particulièrement nerveuse (hypermotricité) quand elle fait la fête au retour de sa propriétaire : elle semble perdre la tête et n'est plus maîtrisable.

Sur l'antérieur droit, on constate un granulome de léchage à la face interne du carpe qui existe depuis 4 jours ; le coussinet du postérieur droit apparaît décoloré, la propriétaire signale que c'est une lésion de léchage en voie de cicatrisation. Enfin, Youki se gratte et se ronge les griffes tout le temps (mais aucune lésion d'onychophagie n'est notée).

Elle présente depuis toujours des vomissements et de la diarrhée hémorragique. Son vétérinaire traitant a prescrit de l'alimentation hyperdigestible.

Examen comportemental :

comportements centripètes :

-comportement alimentaire et dyspsique :

La chienne a deux repas : le matin, après le repas de sa maîtresse, et le soir, avant. Elle avale très vite toute sa gamelle et régurgite souvent son repas ; elle ne peut manger qu'en présence de sa propriétaire, sa gamelle est donc déposée au milieu du séjour ; seule, la chienne ne mange pas.

-comportement somesthésique et stéréotypies :

Elle présente une activité de léchage des extrémités exacerbée (granulome de léchage) ; par ailleurs elle tourne après sa queue à chaque fois qu'elle fait la fête ou qu'elle est énervée (retour de sa propriétaire).

comportement éliminatoire :

La chienne est propre.

-sommeil et couchage :

Le panier est au milieu du séjour ; elle dort la journée mais se réveille et suit sa maîtresse à chaque fois que celle-ci bouge.

Quand elle a peur (orage), elle se réfugie dans la salle de bain ou derrière le lampadaire ; elle dort bien la nuit mais met du temps pour s'endormir, surtout si elle est éloignée de sa propriétaire.

Elle rêve beaucoup et parfois se réveille.

comportements centrifuges :

-comportement d'agression :

Elle a agressé deux fois en un mois dans les mêmes circonstances : dans la rue, alors qu'elle sortait de voiture, elle s'est précipitée en grognant sur un passant et l'a pincé au bras. Elle grogne parfois si quelqu'un s'approche de sa propriétaire lorsqu'elle est en voiture.

Aucun autre type d'agression n'est rapporté.

-comportement exploratoire :

Le comportement exploratoire est caractérisé par une exploration orale : la chienne lèche le sol et peut ingérer des corps étrangers.

Elle a peur de nombreuses choses depuis toujours : la cuisine et notamment la poubelle qui s'y trouve, le vent dans les rideaux, une porte qui claque, l'orage, la rue en général. La propriétaire estime qu'elle s'est améliorée car au début elle avait peur des escaliers ou de passer d'une pièce à l'autre.

Quand elle est lâchée et qu'elle a peur, elle revient systématiquement auprès de sa maîtresse.

comportements mixtes :

comportement sexuel :

La chienne a été ovariectomisée à l'âge de 2 ans ; deux périodes de chaleur ont été notées, les premières étant apparues à l'âge de 8 mois.

développement comportemental :

-lieu et âge d'acquisition :

Elle a été acquise à 3 mois dans un refuge en Normandie où elle avait été déposée quelques semaines plus tôt par des gens au chômage dont la chienne avait eu une portée ; elle était avec sa sœur.

Elle présentait des symptômes de gastroentérite liés vraisemblablement à un parasitisme élevé.

-déroulement du développement :

Les quatre premières nuits, la chienne a pleuré. Lors de ses premières sorties vers l'âge de 4 mois, la propriétaire a tout de suite constaté qu'elle avait peur de tout (tremblements, posture d'expectative).

Des épisodes de gastroentérite étaient constatés au moins tous les mois.

-socialisation aux chiens :

La socialisation à ses congénères est correcte : la propriétaire précise qu'elle joue avec le chien de sa sœur et qu'elle se comporte normalement avec les chiens rencontrés dans la rue.

-socialisation à l'homme :

Elle est méfiante d'emblée quand elle est au contact de personnes : elle adopte une attitude de retrait mais aucune agressivité n'est constatée. Sa socialisation à l'homme est donc sommaire.

-acquisition de la morsure inhibée :

La chienne mordille les vêtements et les mains, notamment lors du jeu.

-activité ludique :

Elle joue beaucoup en particulier avec sa maîtresse ; elle s'excite très vite et se met à mordiller. Elle a du mal à s'arrêter de jouer.

Diagnostic :

Cette chienne présente une **anxiété intermittente** dont l'origine est un syndrome de privation sensorielle de stade 2, se manifestant par une **activité substitutive stéréotypée** (léchage).

Parallèlement à l'évolution de cette anxiété, un **hyperattachement secondaire** est constaté.

Les agressions sont des agressions par peur dont l'impulsivité est liée à l'hyperexcitabilité de la chienne.

Traitement :

traitement médicamenteux :

De la sélégiline à 0,5 mg/kg le matin est prescrite pour ses propriétés anxiolytiques mais aussi parce que le tableau clinique évoque l'implication d'une dérégulation des systèmes noradrénergique et dopaminergique :hypervigilance, tremblements et tachypnée, manque de contrôle de la motricité et hyperexcitabilité, manifestations digestives fréquentes, activités substitutives stéréotypées (granulome de léchage), exploration orale et mordillements.

thérapie comportementale :

-Une thérapie par le jeu est prescrite : lors de la promenade dans la rue, la propriétaire, une balle à la main, doit appeler sa chienne pour jouer dès que celle-ci a peur ; il en est de même dans l'appartement si un bruit surprend la chienne.

-Par ailleurs, la couche est déplacée vers le mur afin d'augmenter la distance qui sépare la chienne de sa propriétaire quand cette dernière travaille.

-Enfin, les rituels de retour doivent disparaître : il est conseillé à la propriétaire de ne pas participer à la « fête » au retour afin de ne pas amplifier l'excitation de l'animal.

Evolution :

contrôle à 5 semaines :

L'amélioration est évaluée à 6/10 par la propriétaire. La thérapie comportementale a été correctement suivie.

-points positifs :

Elle a moins peur dans l'appartement, et n'a plus peur dans le métro. Elle ne lèche plus le sol de la rue.

Elle est moins agressive, notamment en voiture. Elle n'a grogné qu'une fois envers un ami qui la repoussait alors qu'elle était très excitée.

L'excitation au retour de sa maîtresse est moins intense et dure moins longtemps.

Elle dort mieux et accepte volontiers sa nouvelle couche. Cependant, quand la jeune femme veut la faire descendre du canapé, elle grogne.

Elle n'a pas eu d'épisode de diarrhée malgré un changement alimentaire brutal de l'aliment hyperdigestible aux boîtes du commerce. Elle baille fort quand elle est contrariée.

Le granulome de léchage a disparu, le coussinet a repris sa couleur d'origine.

Elle est moins vorace quand elle mange et peut même laisser de la nourriture dans sa gamelle.

-points négatifs :

Elle a encore peur de pénétrer dans la cuisine et elle ronge encore ses griffes, ce qui est constaté en consultation.

Quand elle s'excite, il lui arrive de tourner autour de sa queue.

thérapie et traitement :

Les éléments de thérapie indiqués lors de la première consultation sont maintenus. Les nouveaux points indiqués à la propriétaire sont relatifs à une thérapie de régression sociale dirigée qui aidera aussi au traitement de l'hyperattachement secondaire :

-Comme elle a encore peur de la cuisine, la gamelle sera dorénavant déposée dans la salle de bain : la chienne perd une prérogative de dominant (manger en public sur un lieu stratégique) et s'éloigne de la personne d'attachement.

-Le canapé n'est autorisé qu'avec la permission de la maîtresse : celle-ci l'appelle pour monter sur le canapé mais la fait descendre si la chienne s'est installée dessus sans qu'elle en ait reçu l'ordre.

-Elle n'est pas réprimandée quand elle se lèche.

La sélégiline est poursuivie encore 2 mois puis arrêtée.

Dans le cas présent, le trouble de l'homéostasie sensorielle mêle deux syndromes généralement distincts : le syndrome de privation sensorielle et syndrome hypersensibilité-hyperactivité (HSHA).

L'existence et l'origine de ce syndrome mixte peuvent être expliquées : le chiot est séparé précocement de sa mère et il reste jusqu'à au moins 3 mois dans un milieu pauvre en stimulations.

L'hypersensibilité du chiot se traduit par une hypervigilance et par des réactions de peur. L'hyperactivité et l'hyperexcitabilité se manifestent lors des rituels de retour, lors des jeux, mais aussi dans le comportement exploratoire. La perte du signal d'arrêt entraîne la polyphagie et l'existence de stéréotypies de tournis.

Deux types de tableaux cliniques peuvent se présenter :

- Les chiens ont surtout des manifestations de peur mais certains comportements et l'entretien évoquent un HSHA (exploration orale, stéréotypie de tournis).

- D'autres sont présentés à la consultation pour hyperactivité et l'entretien met en évidence des manifestations de peur dans certains contextes ou une mauvaise socialisation à l'homme.

Avec l'âge, les troubles anxieux évoluent et se traduisent par des manifestations agressives, digestives, boulimie, potomanie, l'exacerbation d'activités substitutives. Un hyperattachement secondaire, responsable généralement de dégradations, de malpropreté ou de nuisances sonores lorsque l'animal se retrouve seul, est souvent constaté.

Lors du choix de la thérapie comportementale, il est important de retirer au chien les prérogatives de dominance qu'il a pu prendre en raison de l'hyperattachement secondaire.

En effet, si le trouble n'a pas déjà évolué dans ce sens, le chien traité acquiert une maturité sociale qu'il n'avait pas encore et peut devenir dominant si les propriétaires lui ont cédé des prérogatives importantes.

Les activités substitutives, comme le léchage des extrémités, exacerbées au point d'entraîner des lésions cutanées, peuvent évoquer l'évolution vers une anxiété permanente.

Cependant, les manifestations de peur ne sont pas accompagnées d'une inhibition mais au contraire d'une hypervigilance, d'une hypermotricité et d'une exploration active. Il ne s'agit donc pas de l'évolution vers une anxiété permanente mais plutôt le signe d'une perte de signal d'arrêt qui entraîne l'exacerbation de l'activité substitutive. Cet élément est un argument supplémentaire en faveur de l'existence d'un trouble de l'homéostasie sensorielle mixte, mêlant HSHA et anxiété de privation.

La thérapie par le jeu a été mise en place avant la thérapie de régression sociale dirigée pour deux raisons :

- les manifestations somatiques de l'anxiété sont importantes

- les agressions sont rares.

Par ailleurs, les prérogatives de dominant sont intimement liées à l'hyperattachement secondaires. Comme celui-ci doit être rompu une fois l'anxiété traitée, le retrait des prérogatives de dominance ne pouvait être effectué que dans un second temps.

Malheureusement, le traitement n'est pas toujours couronné de succès...

Motif et Anamnèse :

Motif de la consultation :

River, chienne Husky de 5 mois, pesant 11 kgs, non stérilisée, est présentée en consultation car elle est très craintive à l'extérieur et vis-à-vis des étrangers, ainsi qu'avec les petits enfants des propriétaires, ce qui est le problème majeur de ces derniers. De plus, la chienne n'obéit pas.

Présentation de la famille :

Les propriétaires sont deux personnes âgées vivant en banlieue parisienne dans un pavillon avec jardin ; River est le seul animal.

Anamnèse :

Le vétérinaire traitant envoie le chien chez la vétérinaire comportementaliste car il suspecte un syndrome de privation sensorielle. Aucune autre affection n'est relatée.

Observation directe et examen somatique :

River arrive en consultation tirée et poussée par son propriétaire. Dans la pièce, elle reste cachée derrière la chaise du monsieur et il est très difficile de l'en faire bouger. Sur la table, la chienne est en mydriase et tremble. Avant de l'examiner, sans la regarder, la vétérinaire la garde un moment sur la table sans la palper ni la manipuler, seulement en la maintenant pour qu'elle ne tombe pas. River finit par arrêter de trembler et de se crispier.

L'examen clinique ne décèle rien de particulier si ce n'est une légère maigreur.

Reposée sur le sol, elle produit dans les minutes suivantes une posture d'expectative caractéristique.

Examen comportemental :

Comportements centripètes :

-comportement alimentaire et dyspsique :

River prend ses repas dans la cuisine, lentement et difficilement, deux fois par jour, avant les repas de ses propriétaires. Les propriétaires restent à côté d'elle la plupart du temps et trouvent qu'elle ne mange pas beaucoup.

La quantité d'eau bue est normale.

-comportement éliminatoire :

River fait des selles et des urines la nuit à l'intérieur de la maison dans la cuisine, depuis le début ; elle n'a jamais été propre. Cependant durant la journée elle semble parfaitement capable de se retenir. Elle fait aussi dans le jardin et dans la rue si c'est assez calme. Elle a pendant un moment ingéré ses selles, mais ceci semble terminé, d'après les propriétaires.

Les propriétaires ont puni la chienne au début, à présent ils ne la punissent plus car ils ne la prennent pas sur le fait ; ils lui ont mis des journaux dans la cuisine pour la nuit, sur lesquels River fait des selles parfois molles et plusieurs flaques, mais pas exclusivement. La propriétaire nettoie hors de la présence de la chienne.

-comportement somesthésique :

River tourne sur elle-même plusieurs fois par jour, en cherchant à attraper sa queue. Elle s'arrête d'elle-même, ses propriétaires n'y font pas tellement attention.

-sommeil :

River dort dans la cuisine sur un tapis, sous la table. Elle n'a pas le droit de monter à l'étage. Les durées de sommeil sont normales. Dans la journée, elle reste aux pieds de ses propriétaires, surtout ceux du monsieur.

Comportements centrifuges :

-comportement d'agression :

River n'a jamais ni grogné, ni mordu, ni aboyé.

-comportement exploratoire :

River n'explore pas beaucoup dans les endroits qu'elle ne connaît pas. C'est une chienne qui ne bouge pas beaucoup. Ce comportement exploratoire réduit s'accompagne de postures d'exploration statique et de postures d'expectative. Dès qu'il se produit un bruit fort ou qu'il y a un obstacle nouveau ou une personne qu'elle ne connaît pas sur le chemin de sa promenade, elle fait un écart et tire dans l'autre sens. Elle est, d'après ses propriétaires, très attentive à tout ce qui se passe. River suit son propriétaire de près, même quand elle n'est pas en laisse.

A la maison elle ne s'éloigne pas beaucoup du propriétaire, et ils ont du mal à l'empêcher de monter quand ils sont tous les deux à l'étage.

Au tout début elle a mordillé un peu le tapis, mais maintenant c'est fini.

Comportements mixtes :

-comportement sexuel :

River n'a pas encore eu ses premières chaleurs.

-comportement ludique :

La chienne joue, tantôt c'est elle qui réclame le jeu, tantôt les propriétaires qui le lui proposent. Elle joue d'avantage à la campagne que dans leur jardin.

-comportement social :

River n'a aucun contact avec les autres chiens, elle en croise très rarement durant la promenade.

Elle se cache quand les gens arrivent chez ses propriétaires, et notamment les petits enfants, et ne vient jamais au contact.

Interaction avec les propriétaires :

River assiste au repas de ses propriétaires sous la table à côté du monsieur. Elle ne réclame pas de nourriture, mais réclame des câlins et quelque fois des jeux.

En voiture River est malade : elle souffre de nausées et de vomissements. Le traitement au Nozevet ne change pas grand-chose. La chienne est terrorisée et refuse de monter dans la voiture, malgré les nombreuses astuces tentées par les propriétaires : la mettre dans la voiture à l'arrêt avec une porte ouverte, la faire jouer dedans, l'attirer avec une friandise... River s'habitue mais tout est à refaire quand le propriétaire met le moteur en marche.

Développement comportemental :

River a été adoptée à 3 mois et demi dans un « élevage » familial de Husky. L'éleveur est un amateur semi professionnel des concours d'attelage. Il ne fait reproduire ses chiennes que pour renouveler l'attelage et place les chiots dont il ne se sert pas. Celle-ci était « petite, timide, ne présentant pas les caractéristiques d'une chienne d'attelage », les autres de la portée sont restés pour faire du travail et des concours. L'éleveur part tous les week-ends en concours avec les adultes et laisse les chiots. River n'est jamais sortie de l'élevage avant d'être adoptée.

Le couple d'éleveurs a des enfants, mais la maison est bien distincte des locaux réservés aux chiens, et n'ont pas beaucoup de contact avec eux.

Autocontrôles : River ne contrôle pas son degré de morsure, elle peut faire mal au cours des jeux. D'ailleurs, elle ne s'arrête pas facilement une fois qu'elle est excitée. En outre elle n'obéit pas bien, surtout à l'extérieur.

Demande :

Les propriétaires voudraient que River se sente mieux et qu'ils n'aient plus autant de problème dans la rue pour la promener.

La propriétaire en a assez de nettoyer tous les jours les excréments de sa chienne et elle voudrait que cela s'arrête.

Tout cela semble prendre un caractère d'urgence car ils semblent ne plus pouvoir supporter cette situation.

Perceptions des propriétaires :

Depuis que le vétérinaire traitant a vu River en consultation vaccinale, il a prévenu les propriétaires de l'éventualité qu'elle présente un syndrome de privation sensorielle. Au départ, il leur avait même conseillé, compte tenu de leur âge et de leurs habitudes sédentaires, de ne pas prendre ce genre de chiens. Ils ont persisté et n'ont pas semblé inquiets du comportement de la chienne, au départ, puisque selon l'éleveur, « être craintif est dans le caractère du Husky et cela fait 20 ans qu'il en élève ».

Diagnostic :

Fonctionnel : River présente des signes **d'anxiété permanente** : pas d'agression, une vigilance augmentée, et des activités de substitution.

Elle montre un état d'**inhibition** important.

Elle présente un état d'**hyperattachement** primaire à son propriétaire : elle a des difficultés à rester dans une autre pièce que lui, et elle est malpropre la nuit.

Elle présente enfin un défaut d'acquisition de la morsure inhibée et du contrôle moteur au cours du jeu.

Nosographique : Ces éléments comportent les caractéristiques d'un **syndrome de privation sensorielle stade 2, ou anxiété de privation**.

Traitement :

Chimiothérapie :

Compte tenu de la demande des gens, très réfractaires envers toute idée de prescription d'un psychotrope, mais néanmoins conscients que leur chienne a besoin d'une aide chimique, la vétérinaire s'oriente vers de la Sélégiline (Selgian 8 kg à raison d'un comprimé et demi par jour).

Cette molécule permet d'agir sur les états d'anxiété permanente, mais aussi l'hypervigilance, l'anticipation émotionnelle et l'inhibition comportementale. Elle a une action de blocage de catabolisme de la dopamine mais aussi d'inhibition de la recapture des catécholamines, donc une potentialisation de leur libération. Elle agit donc aussi, à un degré moindre, sur les systèmes noradrénergique et sérotoninergique.

Cependant, il faut que les propriétaires soient conscients de l'action relativement lente du médicament et la période des 3 semaines (down-regulation) rappelant que les effets auxquels la molécule s'est opposée a une action plus rapide.

Thérapie comportementale :

Deux techniques différentes ont été proposées aux propriétaires, qui ont accepté de les mettre en place au moins 15 jours à 3 semaines de traitement médicamenteux :

- Une **désensibilisation** : en faisant effectuer toujours la même promenade régulièrement à River de façon à ce qu'elle se sente sécurisée et que des variations puissent être mises en place dans un second temps.

- Une thérapie de **structuration** : en utilisant le « assis » et « coucher » lors des situations qui provoquent des réactions de peur.

- La poursuite des **jeux** que les propriétaires ont eux même trouvés pour essayer de faire monter River dans la voiture.

Autre prescriptions :

Il est convenu de ne plus punir la chienne quand elle fait ses besoins la nuit, de ne plus la réconforter ou la réprimander quand elle a peur, et d'arrêter de lui laisser des journaux la nuit.

Suivi et Evolution :

Contrôle téléphonique à J+10 :

River mange beaucoup mieux.

Les propriétaires ont retiré les journaux, et les pipis de la nuit ne se sont produits qu'un jour sur deux environ. Il n'y a pas eu de selles.

Les contacts à l'extérieur se font mieux, elle reste assise quand on le lui demande sauf si les personnes sont agitées ou bruyantes.

Le rappel dans le jardin, que les propriétaires ont d'eux même essayé de travailler, ne fonctionne pas, la chienne rentre quand elle veut.

Le médicament est bien toléré.

Ce contrôle se réalise juste avant Noël, la propriétaire voudrait être sûre que River va se comporter correctement avec ses petits enfants ; le vétérinaire lui conseille donc de ne surtout pas forcer la chienne au contact, de ne pas la regarder et de la laisser se cacher si elle en montre le besoin.

Contrôle téléphonique à J+20 :

Les propriétaires jugent qu'ils ne peuvent plus garder le chien, qui est « toujours craintive dehors, souille de nouveau la maison et mange ses excréments ». Il semble que cette période corresponde avec la down regulation de la sélégiline. Ils ont donc pris rendez vous la semaine suivante avec l'éleveur et le vétérinaire traitant pour trouver une solution, car ils baissent les bras et ne veulent pas en entendre d'avantage. Ils voudraient que le vétérinaire comportementaliste cautionne ce choix pour en endosser la responsabilité a posteriori.

Le vétérinaire comportementaliste juge dommage de renoncer aussi tôt alors que River semblait progresser, et ne tombe pas dans le piège de renforcer les propriétaires dans leur choix d'abandon.

Il semblerait en fait, d'après les informations obtenues par la suite, que les propriétaires n'aient pas respecté les prescriptions pendant les fêtes, aient voulu aller trop vite et se soient laissés influencer par la famille qui leur a conseillé d'abandonner. Il est regrettable que les gens n'aient pas tenu leur motivation plus de 3 semaines, et la raison de ce revirement brutal reste inconnue.

L'éleveur mis en cause par le diagnostic a repris la chienne et remboursé les propriétaires.

Par la suite, la propriétaire a rappelé le vétérinaire comportementaliste pour avoir son avis sur la pertinence de leur choix d'abandon, et sur le devenir de la chienne. Elle lui a également demandé des adresses d'élevages « garantis dans problème ». Le vétérinaire comportementaliste lui a répondu qu'il est impossible de « garantir » quoi que ce soit, mais qu'il faut être vigilant sur quelques points :

- la présence de la mère avec les chiots jusqu'à l'adoption
- la présence de stimulations variées (bruits et personnes différentes)
- la présence d'enfants chez l'éleveur et au contact des chiots.

Au bilan, le tableau est à nouveau encore assez typique :

*Tous les **comportements alimentaire, éliminatoire et exploratoire** sont inhibés ou réduits dans des endroits non sécurisants ou trop bruyants :*

*River s'alimente en petite quantité, avec prédominance de **prises de nourriture nocturnes**.*

Elle présente une **malpropreté nocturne** depuis le début, liée à l'existence de **l'hyperattachement**.

Son comportement exploratoire est très réduit (tremblements et immobilité) et s'accompagne de **postures d'expectative et de conduites d'exploration statique**.

River tourne autour de sa queue et s'arrête d'elle-même (**activité de substitution**).

A l'extérieur, le moindre changement provoque **des conduites d'évitement** ou des accès de panique (**manifestations neurovégétatives**) avec une tendance à la fuite : **elle ne supporte pas les modifications de l'environnement**.

Elle s'est vraisemblablement développée dans un **milieu hypostimulant** jusqu'à l'âge de 3 mois (élevage sans contact avec l'homme et sans stimuli variés).

De plus, elle présente un trouble des apprentissages (la chienne n'obéit pas) et l'hyperattachement primaire, très marqué, est indispensable au semblant d'équilibre émotionnel de la chienne.

Le diagnostic différentiel doit éliminer les troubles anxieux du jeune adulte et l'anxiété de séparation :

- en ce qui concerne l'anxiété de séparation, les signes cliniques ne permettent pas d'en exclure totalement la possibilité, car River montre un état d'hyperattachement. Etant donné qu'ils ne la laissent jamais seule, il est impossible de savoir si elle produirait d'autres manifestations anxieuses en leur absence. Elle se situe à un âge qui précède de peu la puberté et donc ne nous permet pas de trancher. Cependant elle est malpropre depuis le début donc nous n'en retiendrons pas l'hypothèse.

L'anxiété de séparation sera toutefois une hypothèse d'évolution de l'anxiété de privation de River.

- la présence de postures d'expectative et d'explorations statiques permettent d'exclure une simple évolution de trouble phobique, une anxiété de déritualisation, ou une anxiété secondaire à une dysendocrinie.

En ce qui concerne les ressources du système, il semble au départ que les propriétaires soient des gens réceptifs et à priori très motivés ; ils comprennent que c'est un traitement de longue haleine mais ils sont prêts à faire le maximum pour la chienne.

En réalité, ils ont renoncé très vite alors que la chienne était en progrès... sous l'influence familiale ? D'où l'intérêt de toucher, lors de la consultation comportementale, le maximum de personnes de la famille, afin que le cadre familial du chien soit cohérent et aille dans un même sens.

On peut donc utiliser, en fonction de la situation et des ressources du milieu :

- la thérapie par le jeu dans stade 2 et 3 après avoir levé l'inhibition comportementale par les psychotropes ;
- l'utilisation d'un chien thérapeute, parfaitement équilibré pour aider l'animal à affronter les stimuli ;
- l'arrêt des renforcements des maîtres : il faut éviter que ces derniers rassurent l'animal et renforcent les comportements d'évitement qui empêchent le chien d'affronter ce qui lui fait peur et donc d'apprendre ;
- l'attachement : la présence d'un lien rassurant entre le chien et les personnes effectuant la thérapie, qui doit être mis en place par le jeu, la récompense, stabilise le chien ; mais on doit éviter l'hyperattachement en fixant des limites au chien (ne pas répondre à ses demandes d'attention) ;
- le cadre hiérarchique : il doit être clair et apaisant pour le chien, pour faciliter l'équilibre émotionnel et prévenir les troubles hiérarchiques, fréquents dans l'évolution ;
- l'immersion contrôlée : elle doit être impérativement maîtrisée, sous peine d'aggravation : le risque d'aggravation des symptômes repose sur la sensibilisation, si l'application d'un stimulus trop violent se fait trop rapidement, ou en cas de punition et d'énerverment excessif des maîtres.

Il est cependant capital de noter que ces conclusions et ces données reposent essentiellement sur des observations de chiens en situation de privation sensorielle, clinique ou non. Il existe, chez le chien, relativement peu de données expérimentales, similaires à celles réalisées de façon détaillée chez les Rongeurs pour évaluer les répercussions d'une privation sensorielle, ce qui semble paradoxal compte tenu de l'importante application clinique qui intervient chez cette espèce.

Ceci justifie le fait que le chien apparaisse essentiellement comme espèce illustrative du syndrome de privation sensorielle clinique, et peu sous forme expérimentale. Les Rongeurs restent les animaux majoritairement employés pour les procédures expérimentales, et le chien conserve une place secondaire, principalement étudié par l'observation, et non par une procédure rigoureuse de laboratoire.

La privation sensorielle agit à la fois au niveau neuronal (anatomie et fonction cérébrale, neuronale, synaptique, et dendritique), physiologique (activité métabolique cérébrale et système endocrinien), cognitif (apprentissage et mémoire) et comportemental (comportement locomoteur, social, et exploratoire).

Le déficit en stimuli au cours de la croissance de l'animal perturbe les patrons d'activité électrique neuronale nécessaires au bon développement du cerveau, en altérant les mécanismes de potentialisation/dépression synaptique et donc l'efficacité synaptique. Ainsi, l'affaiblissement, ou l'absence de renforcement, de la transmission synaptique sous l'influence d'une insuffisance d'activité synaptique, empêche la mise en place de réseaux compétents et génère des insuffisances anatomiques, dans le nombre de cellules constitutives, les contacts synaptiques et dendritiques, et la morphologie cérébrale dans son ensemble. Cette absence de circuits synaptiques, enfin, interdit à la fois le stockage de traces mnésiques susceptibles d'être réutilisées à l'âge adulte, et à la fois la constitution de bases sensorielle et émotionnelle indispensables à l'équilibre cognitif et comportemental de l'animal.

La richesse ou la pauvreté des stimulations que l'on va fournir au jeune en développement vont donc induire la compétence ou l'incompétence du cerveau, ainsi que l'harmonie ou la dysharmonie des comportements ; cette détermination essentielle de toutes les bases structurales et fonctionnelles de l'animal se réalise à une période particulière du développement, au cours de laquelle l'enregistrement des stimuli, l'acquisition des informations et donc la mise en place des comportements est facilitée par la haute plasticité neuronale.

Tous ces principes, ainsi que la base mécanistique, sont valables chez l'ensemble des espèces de Mammifères (Rongeurs, Carnivores, Herbivores, Primates, Homme) malgré quelques particularités d'espèces ; des principes similaires sont également présents chez les Oiseaux, qui constituent un modèle d'étude intéressant.

Tout repose donc sur ce concept de plasticité de l'organisme, c'est-à-dire cette capacité essentielle à se modifier sous l'influence de l'environnement, qui intervient à tous les niveaux, et pose la base de la capacité adaptative de l'individu qui lui permettra d'interagir avec les contraintes de son milieu de façon positive.

Mais si les stimulations variées et répétées sont hautement nécessaires à la construction nerveuse et fonctionnelle d'un individu, ne peut-on pas malgré tout considérer que les modifications fréquentes d'un milieu lors d'une procédure d'enrichissement environnemental, voire le changement total d'environnement, sont générateurs de stress, et donc potentiellement délétères (Receveur et Vossen, 1998)²³⁷ ? Par exemple, un animal souvent déplacé de son environnement familial et placé dans un milieu nouveau n'est-il pas le siège d'une perturbation néfaste finalement opposée aux effets bénéfiques de l'enrichissement ?

La question reste posée et nécessite des études plus poussées pour déterminer dans quelle mesure le stress des modifications permanentes du milieu est-il inférieur ou supérieur aux bénéfices de l'enrichissement sur la capacité adaptative de l'animal.

Les différentes formes de privation réalisées à un âge précoce, au cours de la fameuse période sensible, ont toujours un impact sur le comportement ultérieur de l'animal ou de l'homme.

Suivant le type de privation, son intensité, sa durée, l'âge de l'animal au moment où elle se produit, et le milieu avec lequel l'animal est confronté avant ou après la période de privation, les effets se révéleront avec des intensités très variables, et dans des domaines différents.

Ceci explique le polymorphisme clinique du « syndrome de privation sensorielle » ; on retrouvera toujours, cependant, les modifications physiologiques, neuronales, cognitives et comportementales communes aux différentes privations.

La période sensible est une période d'intégration ; au-delà de l'âge limite, les réseaux neuronaux inutilisés sont détruits, et les processus d'adaptation comportementale ne possèdent plus les caractéristiques de souplesse et de plasticité propres au jeune âge. Le syndrome de privation doit donc être considéré comme peu réversible, en tout cas toujours très long et difficile à traiter, à la base des découragements fréquents des propriétaires.

Enfin, il faut souligner une idée essentielle, sous jacente des effets de l'expérience sur l'organisme : l'influence conjointe de l'environnement et de la génétique, de l'inné et de l'acquis. Les patrons comportementaux et neuronaux se développent au cours de phases successives, sous l'influence de facteurs internes et externes qui interagissent de manière complexe et continue pour permettre à l'individu d'évoluer d'une manière adaptée au sein de son environnement. Comme Cyrulnik l'a noté, « le monde de chaque animal est construit autour de la double contrainte de la génétique et du développement ».

Coexistence de l'inné et de l'acquis, oui, mais attention aux déviations chez l'Homme avec l'apparition à succès de ces multiples théories pseudo scientifiques, dont les propos à l'allure ludique et amusante se publient dans tous les médias. « Les femmes ne savent pas lire les cartes routières, sont bavardes et manuelles » : question de gènes ; « les hommes sont plus aptes aux matières scientifiques et à la rigueur des cartes routières, et considérablement plus tacites » : encore ces gènes ! Encore mieux : une étude menée sur des campagnols aurait prouvé que l'infidélité masculine n'est qu'une question de génétique, permettant ainsi aux concernés de laisser de côté toute remise en question ou culpabilité abusive... La criminalité ou l'homosexualité seraient, au même titre, directement sous dépendance des gènes... Ces théories envahissent les best sellers, mais aussi, et c'est plus grave, certaines revues scientifiques, sensibles aux retombées médiatiques ? Alors... notre personnalité entièrement déterminée par notre code génétique, comme nos empreintes digitales ? inutile, dans ce cas, de chercher à aller à l'encontre de ce que nos gènes ont décidé pour nous, surtout lorsque les caractères codés par notre génome peuvent justifier des comportements que notre conscience pourrait réprimer et assurer une déresponsabilisation hautement nécessaire à la quiétude de notre esprit...

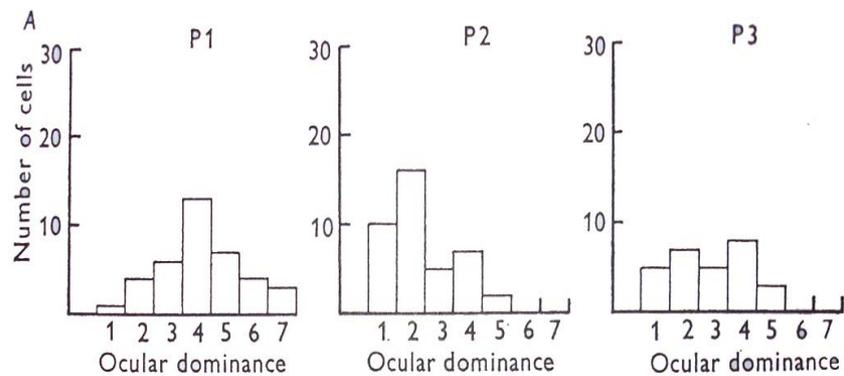
Seulement voilà, les preuves scientifiques citées toute au long de cette étude démontrent une toute autre idée : la plasticité cérébrale, le remodelage des circuits neuronaux en fonction de l'expérience vécue, ne laisse heureusement aucune place à ces idées reçues et répandues qui voudraient faire du cerveau un organe sexué. Le déchiffrement du génome ne peut en aucun cas fournir les clés de la nature humaine, et chaque individu possède sa propre façon d'activer et de façonner son cerveau.

De la même façon, examinons avec recul les rumeurs pourtant répandues selon lesquelles les rottweilers et les fameux « pitt-bulls » sont des races tueuses, à éliminer au plus vite, pour ne laisser dans les familles que les gentils et placides labradors... Etrange alors de constater que la pourcentage de morsures le plus important en France se retrouve chez ces derniers cités, décrits pourtant comme les meilleurs amis des enfants... De la même façon que chez l'homme, et validée par la loi sur les races dangereuses, l'idée que l'agressivité est véhiculée par les gènes, et donc rattachée à certaines races considérées comme plus agressives et dangereuses, doit être modulée par le contexte : les chiens sont façonnés par leurs apprentissages et leurs expériences, à l'image de notre fameuse plasticité cérébrale, neuronale et comportementale, et la dangerosité est complètement indépendante des caractères physiques... La loi doit donc être considérée avec une certaine prudence : les chiens qu'elle désigne comme dangereux n'ont aucune aptitude génétique à mordre, ils ont en revanche des aptitudes physiques supérieures aux autres, avec des mâchoires très musclées susceptibles de faire des dommages importants... d'où l'absence des caniches dans la liste des chiens de première ou seconde catégorie, mais à ne pas considérer comme inoffensifs pour autant ! Les chiens condamnés aux yeux du public, car cités dans la loi, et dont la trombine figure en photo dans les mairies, doivent subir ce délit de « sale gueule », alors que personne ne connaît leur développement, leur histoire et leur éducation, qui peut tout à fait faire d'eux, au même titre qu'un labrador, des chiens très amicaux et suffisamment équilibrés pour être mis au contact d'enfants...

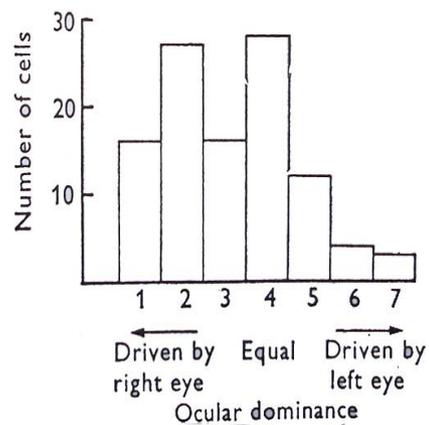
Annexes

Figures 1

A



B

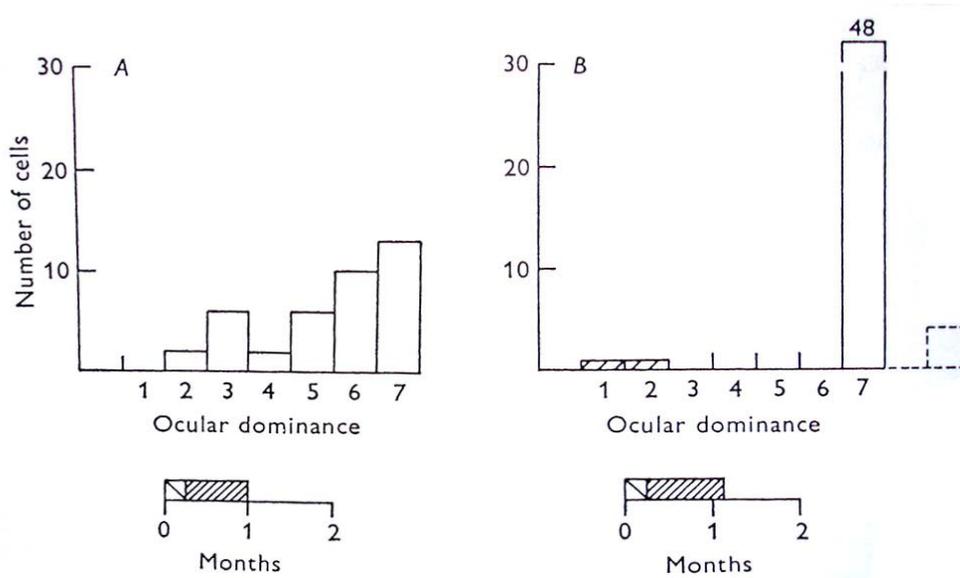


Histogrammes de dominance oculaire de chats normaux.

Histogrammes du haut: distributions de dominance oculaire de cellules à partir de 3 pénétrations dans le cortex strié de chats normaux âgés de 3-4 semaines.

Histogramme du bas : somme des 3 histogrammes précédents.

B



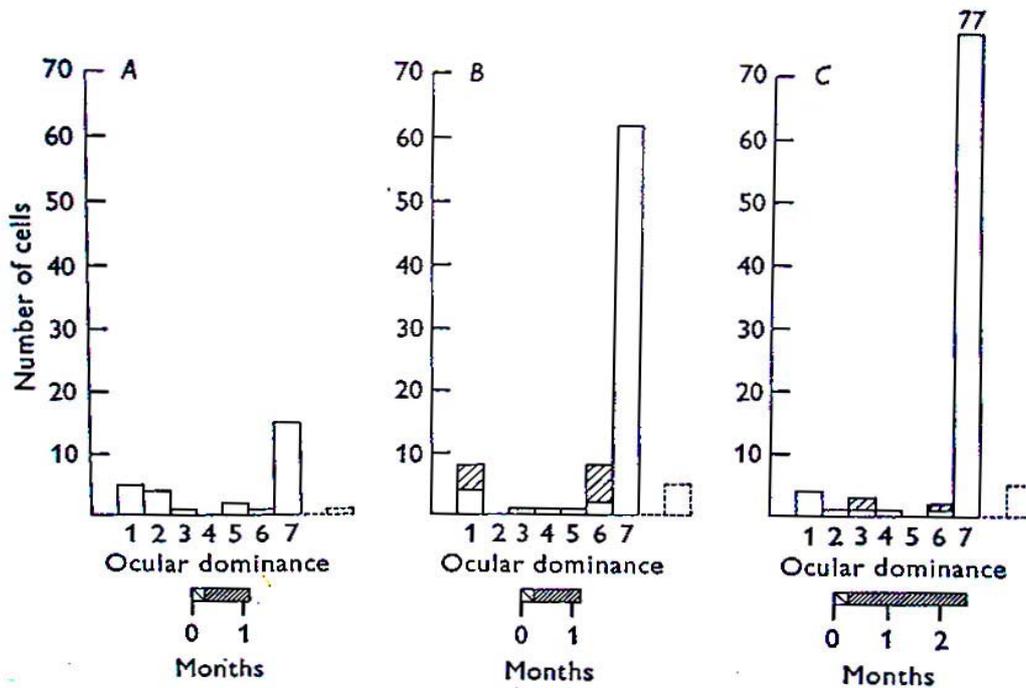
Distribution de dominance oculaire de cellules enregistrées dans le cortex visuel gauche de deux chatons dont l'oeil droit a été fermé.

A. Fermeture de l'oeil de P10 à P31.

B. Fermeture de l'oeil de P10 à P37.

Les colonnes vides indiquent une réponse normale, les colonnes hachurées indiquent une absence d'orientation et les colonnes en pointillés indiquent une absence de réponse.

C



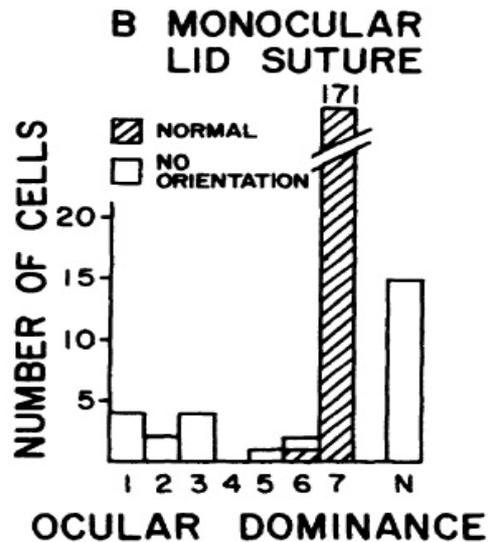
Histogrammes de dominance oculaire pour des cellules situées dans le cortex visuel gauche chez 3 chatons dont l'oeil droit a été suturé:

A. de P10 à P37

B. de P10 à P41

C. de P10 à P75.

Figure 2



Distribution de dominance oculaire des cellules du cortex strié chez les Chats soumis à une MD.

Les cellules du groupe de dominance oculaire 1 sont dirigées uniquement par l'œil controlatéral ; celles du groupe 2 montrent une dominance marquée pour l'œil controlatéral ; celles du groupe 3 ont une légère dominance controlatérale ; celles du groupe 4 sont dirigées de façon égale par chacun des deux yeux ; celles du groupe 5 ont une légère dominance ipsilatérale ; celles du groupe 6 montrent une dominance marquée pour l'œil ipsilatéral ; enfin, celles du groupe 7 sont dirigées uniquement par l'œil ipsilatéral.

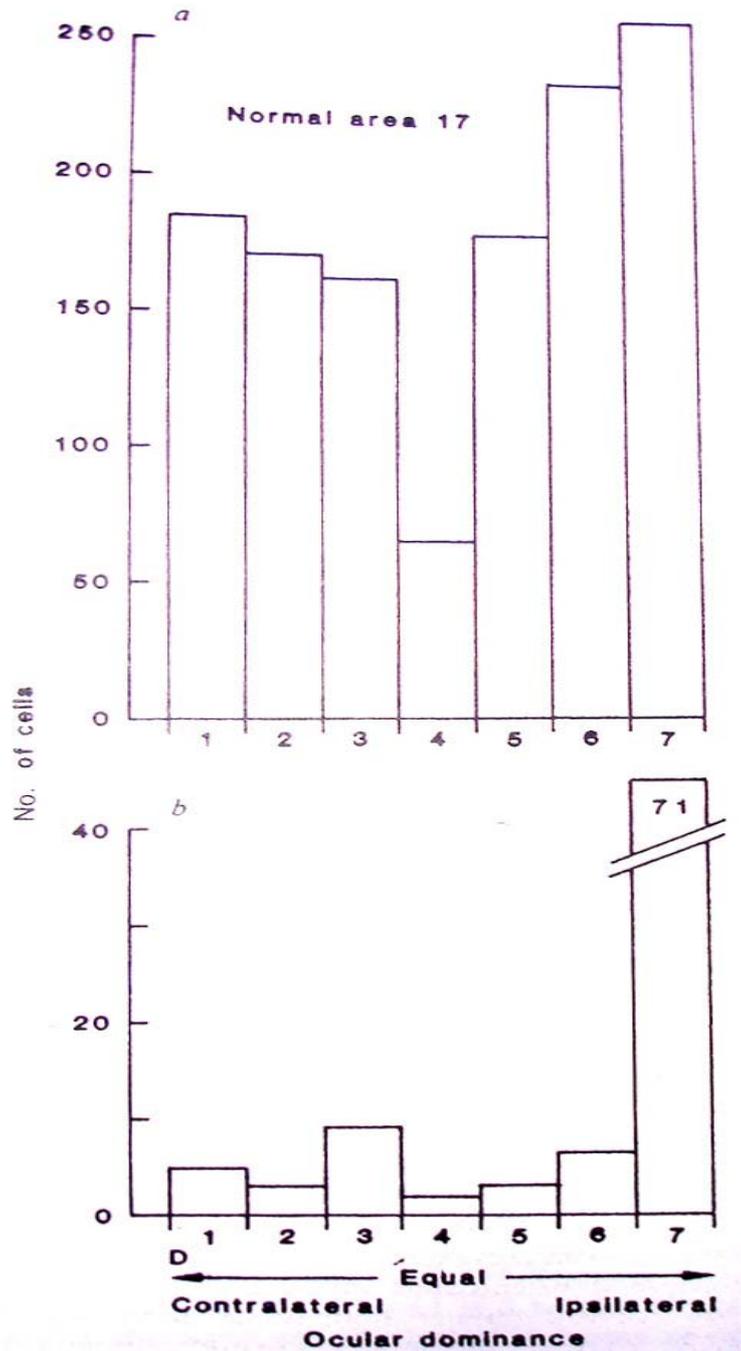
Les enregistrements sont réalisés sur 5 chats privés de façon monoculaire depuis l'âge d'ouverture des yeux (environ 1 semaine) jusqu'à l'âge de 8-14 semaines.

Peu de cellules répondent à l'œil privé (groupes 1-6), et ces cellules manquent de sélectivité à l'orientation (colonnes vides) ; les cellules dominées par l'œil non privé ont des champs récepteurs sélectifs à l'orientation (colonnes hachurées).

Certaines cellules ne répondent pas à la stimulation visuelle (N).

[Données extraites de Hubel et Wiesel].

Figure 3



Histogrammes de dominance oculaire chez les Macaques rhésus normaux et MD.

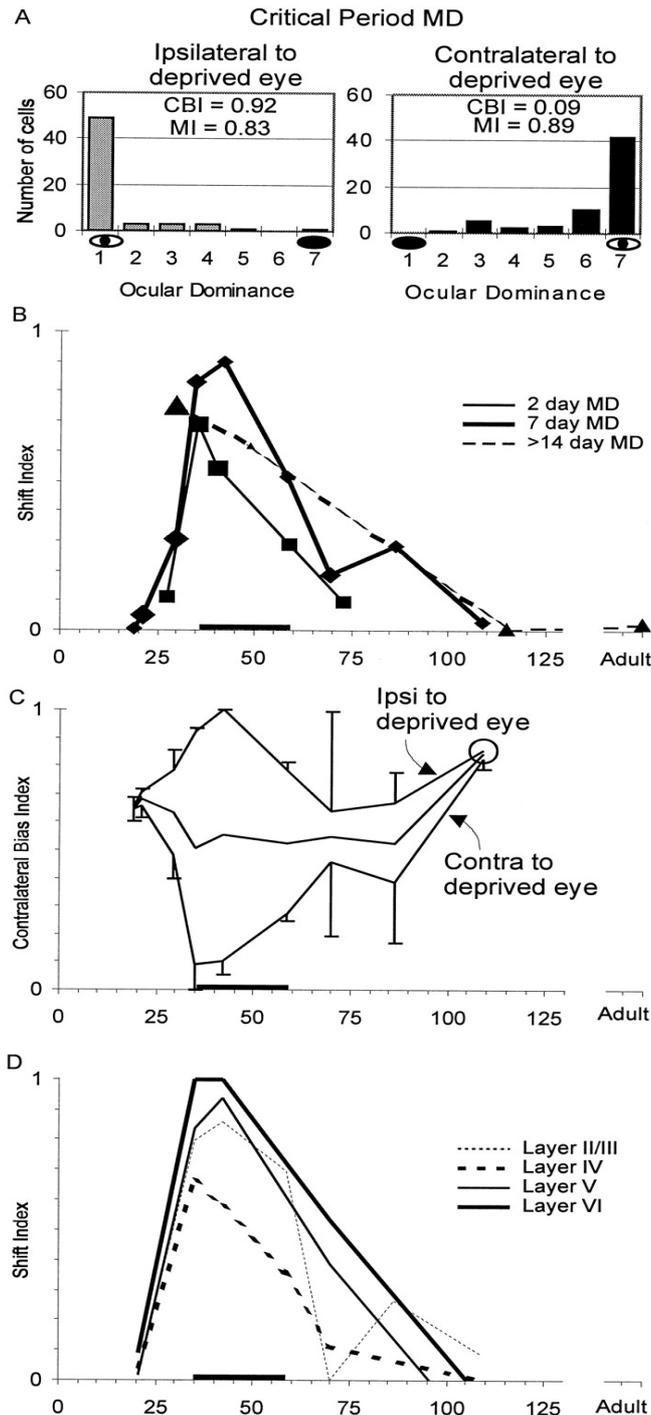
a. Cellules enregistrées à partir de l'aire 17 d'un singe normal.

b. Histogramme obtenu à partir d'un singe dont l'œil droit a été suturé à l'âge de 2 semaines pour 18 mois, montrant la préférence pour l'œil gauche des 100 cellules enregistrées dans l'hémisphère gauche.

La lettre D indique le côté de l'histogramme correspondant à la dominance par l'œil privé.

Les groupes de 1 à 7 sont les mêmes que précédemment.

Figures 4



Les effets de la privation monoculaire sur la dominance oculaire, en fonction de l'âge.

A : Histogrammes de dominance oculaire (établis à partir de 3 Furets soumis à une MD d'une semaine, débutant à P35. Les deux hémisphères, ipsilatéral et contralatéral à l'oeil privé, sont dominés par l'oeil ouvert.

B : Shift Index, en fonction de l'âge au début de la MD.

Pour les 3 séries de privations, le SI est maximal entre P35 et P58, pic de la période critique pour la plasticité de dominance oculaire chez le furet, comme indiqué par la ligne épaisse en abscisse.

Le début de la période critique est défini par l'âge auquel 2 jours de MD produisent un SI > 0,5 (P35).

Le point correspondant au passage du SI en dessous de 0,5 (P58) est considéré comme la fin du pic de la période sensible.

La taille du symbole est proportionnelle d'animaux qui constituent chaque point.

C : Controlateral bias index (CBI), en fonction de l'âge au début de la MD, pour la série de 7 jours de MD.

Ligne supérieure : CBI de l'hémisphère ipsilatéral à l'œil privé.

Ligne inférieure : CBI de l'hémisphère controlatéral à l'œil privé.

Ligne centrale : moyenne des CBIs controlatéral et ipsilatéral.

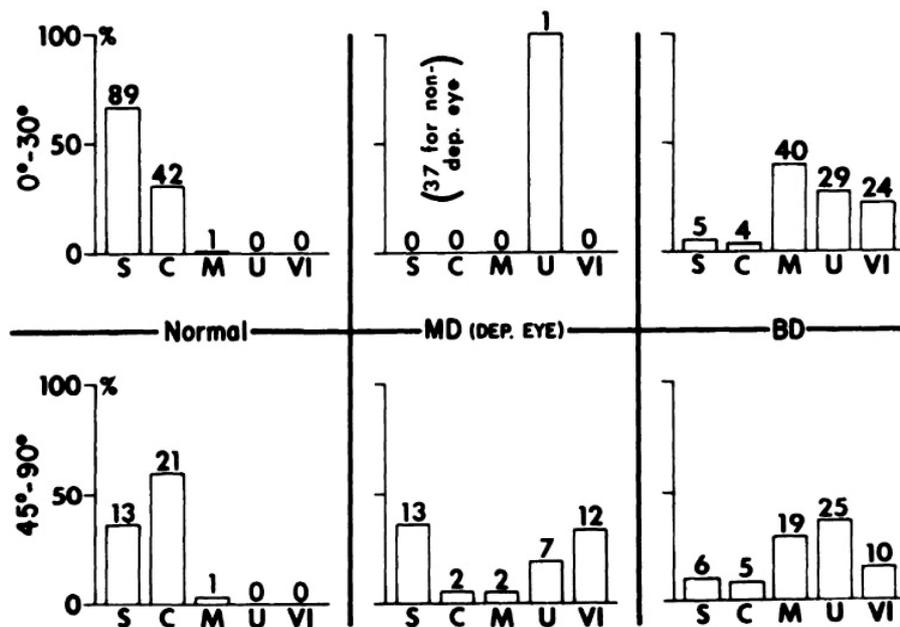
Le CBI varie d'une façon complémentaire dans les deux hémisphères : chaque hémisphère devient dominé par l'œil non privé.

Le point entouré correspond à la contribution d'un seul hémisphère au CBI.

D : Analyse laminaire. Le SI pour les séries de 7 jours de MD est établi en fonction de l'âge au début de la MD, pour chaque couche corticale.

Les cellules de la couche VI sont les plus affectées par la MD, et celles de la couche IV sont les moins affectées.

Figure 5

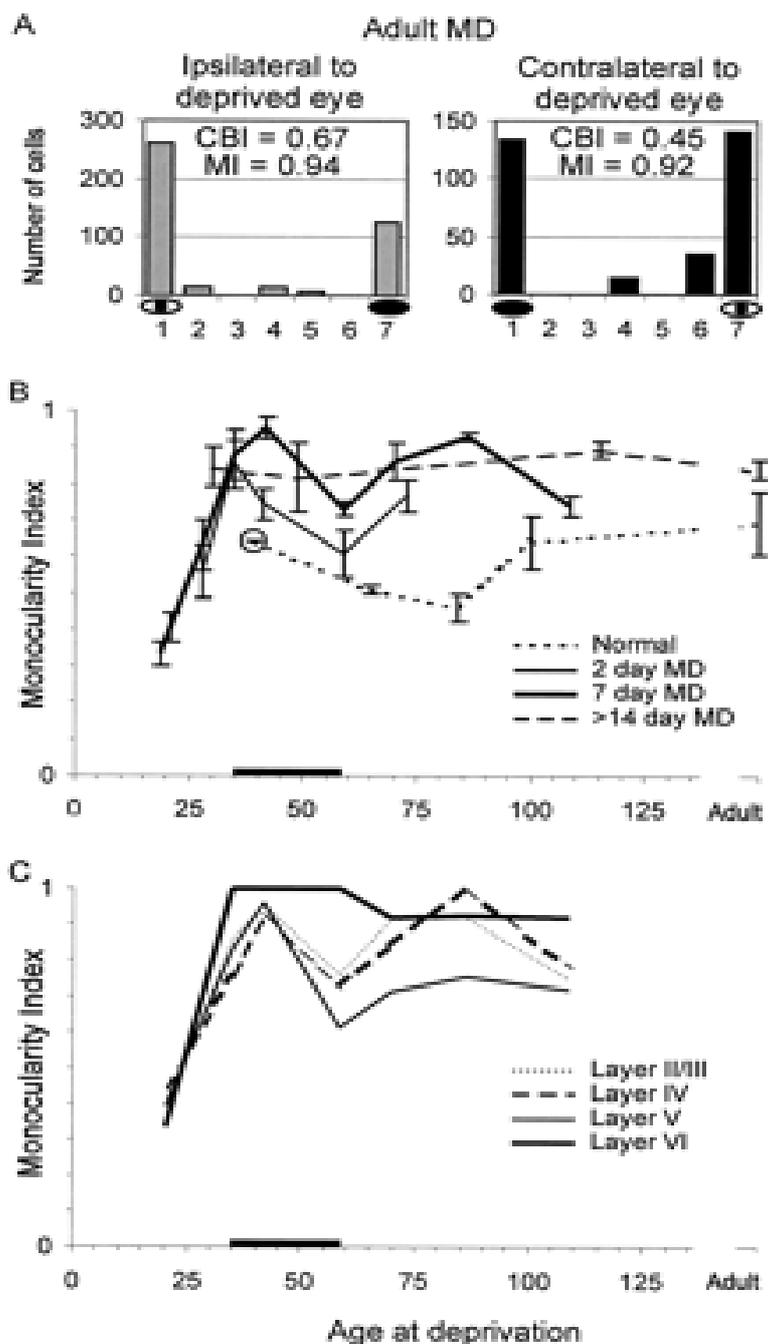


Histogrammes du pourcentage de types de champs récepteurs neuronaux trouvés dans le cortex strié.

Les histogrammes sont séparés en fonction du segment binoculaire (champs récepteurs entre 0 et 30° par rapport à l'aire centrale) et du segment monoculaire (au-delà de 45°), pour les chats normaux, MD et BD.

5 types de champs récepteurs sont distingués : cellules simples (S), cellules complexes (C), cellules réactives facilement cartographiées mais avec une sélectivité à l'orientation ou à la direction anormale (M), cellules peu réactives, dont les bords des champs récepteurs sont diffus et qui sont difficiles à cartographier (U), et les cellules impossibles à exciter (VI).

Figures 6



Les effets de la privation monoculaire sur la monocularité, en fonction de l'âge.

A : Histogrammes de dominance oculaire ( tablis à partir de Furets âgés de plus de 86 jours, privés pour 7 jours ou plus).

Les yeux sont représentés de façon quasiment égale dans les deux hémisphères, mais la fraction de cellules dominées de façon monoculaire est plus importante que la normale. Ce patron est similaire à celui que l'on constate chez les animaux en strabisme.

B : Monocularity Index (MI). Le MI, pour chaque série de MD, est établi en fonction de l'âge au début de la MD.

Les séries de 7 jours et de 2 jours de MD montrent deux périodes durant lesquelles la MD cause une augmentation de la monocularité, comparé à la normale.

La première période (P35   P60) correspond à la période critique (indiquée en abscisse), durant laquelle les changements de CBI sont accompagnés d'une augmentation du MI. La

seconde période (P70 à l'âge adulte) est caractérisée par une augmentation du MI sans changement du CBI.

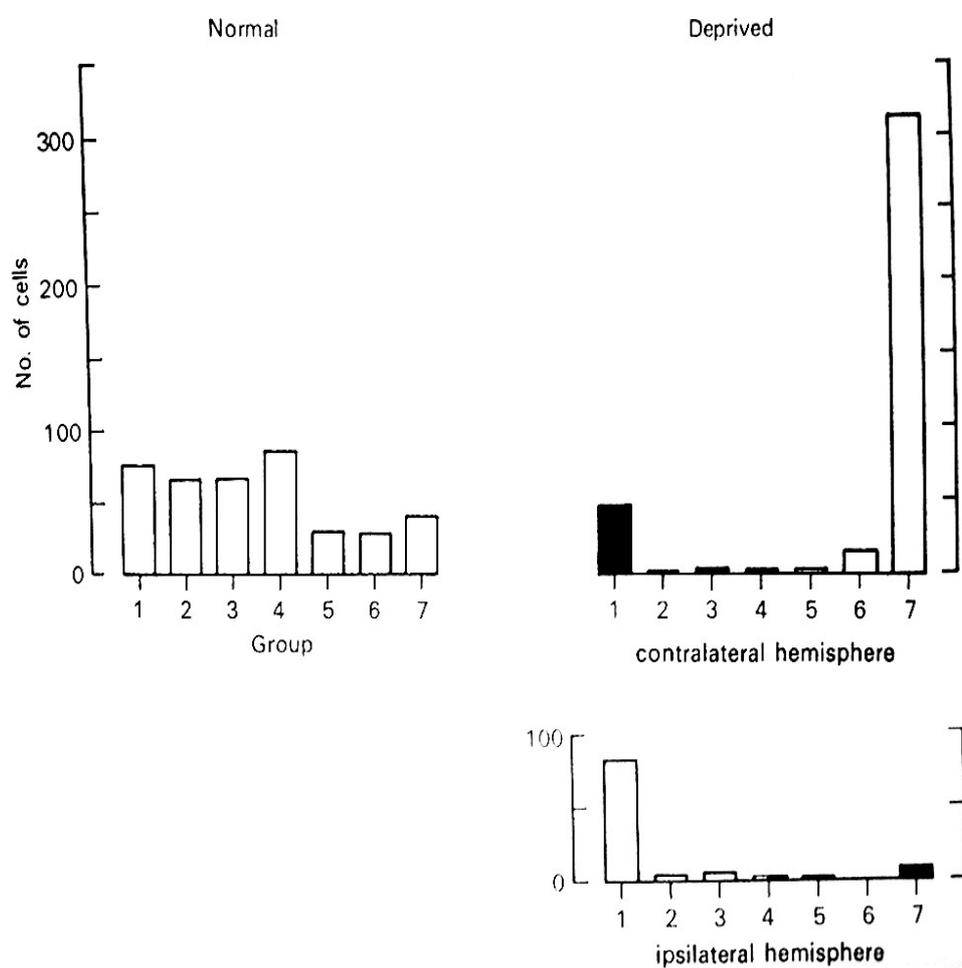
Le point entouré correspond à la contribution d'un seul hémisphère au MI.

C : Analyse laminaire. Le MI pour les séries de 7 jours de MD est exprimé en fonction de l'âge au début de la MD, pour chaque couche corticale.

Les changements laminaires de MI qui interviennent pendant la période sensible sont similaires aux changements de dominance oculaire : la couche VI est la plus affectée, et la couche IV est la moins affectée.

Après P70, la MD produit un large changement de monocularité dans les couches II/III, IV et VI, mais un faible changement dans la couche V.

Figure 7



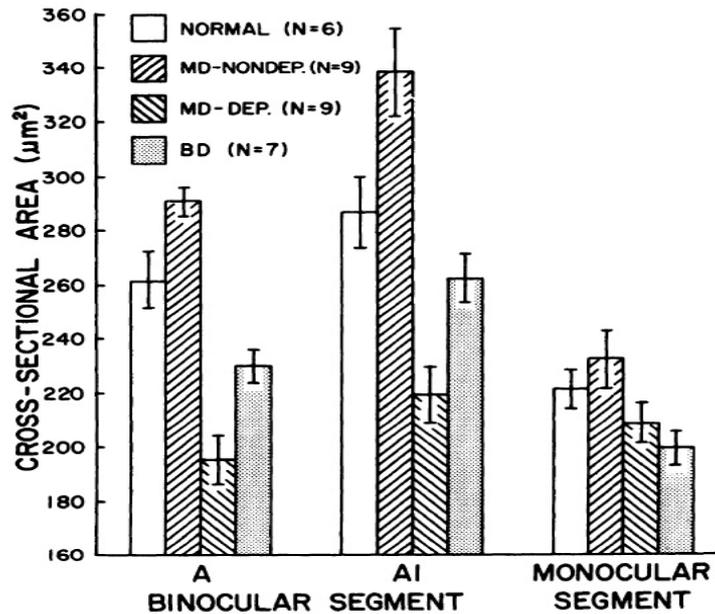
La distribution de dominance oculaire des cellules corticales de l'aire 17 des chats normaux et privés.

Chaque cellule a été assignée à l'un des 7 groupes de dominance oculaire, d'après les codes établis précédemment par Hubel et Wiesel.

Les cellules des animaux privés ont été attribuées à l'un des deux histogrammes en fonction de leur localisation dans l'hémisphère contralatéral ou ipsilatéral.

Les colonnes pleines indiquent le nombre de cellules dominées par l'œil privé.

Figure 8



Taille de la section centrale des cellules du Noyau Géniculé Latéral (NGL) de chats normaux et de chats privés (par MD ou BD, de 1 semaine à au moins 4 mois d'âge).

Pour chaque chat, 100 cellules sont mesurées dans chaque aire du NGL (segment monoculaire et binoculaire), et la moyenne de la taille cellulaire est calculée pour chaque région.

Dans le segment binoculaire des chats MD, les cellules des couches non privées (MD-nondep.) sont légèrement plus larges que les cellules normales, et les cellules des couches privées (MD-dep.) sont beaucoup plus petites que les cellules normales.

En revanche, les cellules des chats BD sont réduites en taille de façon similaire au sein du segment binoculaire : elles sont légèrement plus petites que la normale et sont plus grandes que celles des couches privées des chats MD.

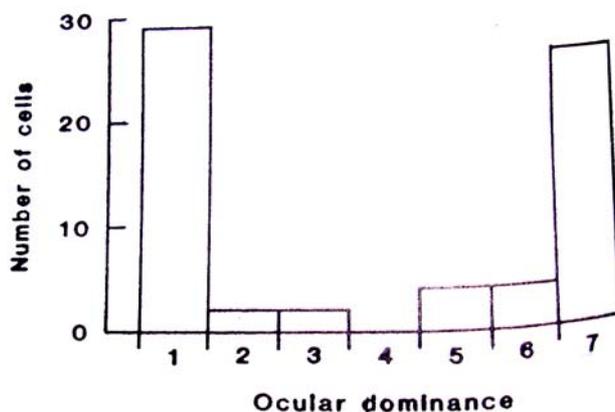
Dans le segment monoculaire, elles sont plus petites que la normale et similaires en taille, ou légèrement plus petites que celles des chats MD.

Figure 9

Deprivation history*	Cat number in behavioural series	Visual defect† in deprived eye	Percentage of cells‡ driven by deprived eye
4 months	10	++++	21 (9) from Fig. 9A (same cat)
7 weeks	19	++	20 (10) from Fig. 8B
5½ weeks	12	+	26 (25) from Fig. 7A (same cat)
5½ weeks	13	+	39 (38) from Fig. 7B (same cat)
3 months starting at 2 months of age	16	+	32 (32) from Fig. 5B
3 months starting at 4 months of age	18	0	90 (90) from Fig. 6A (same cat)
4 months starting at 6 months of age	17	0	80 (80) from Fig. 6B
3 months then closure of normal eye	1	+	11 (7) from Fig. 9B (same cat)

Comparaison des informations comportementales et physiologiques sur des chats privés.
Correspondance des données neurophysiologiques et comportementales sur les limites temporelles de la période sensible.

Figure 10

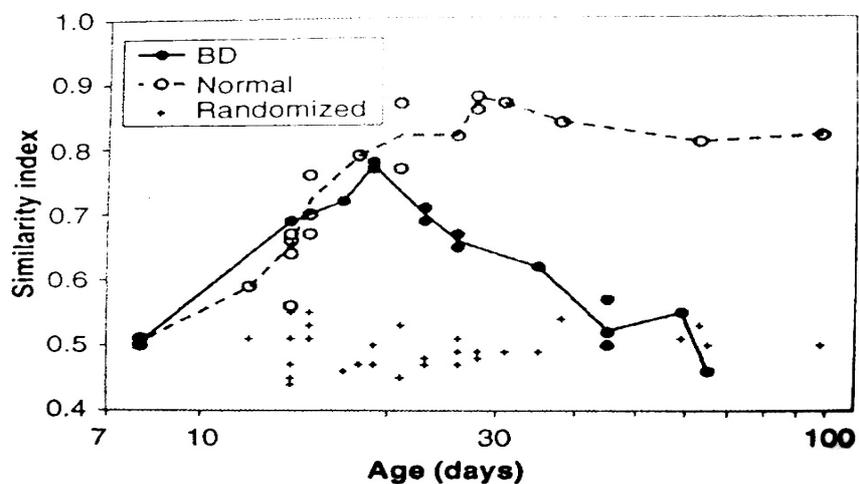


Histogramme de dominance oculaire d'un Singe soumis à une BD de la naissance à l'âge de 30 jours.

Le nombre de cellules binoculaires est bas.

Figures 11

A



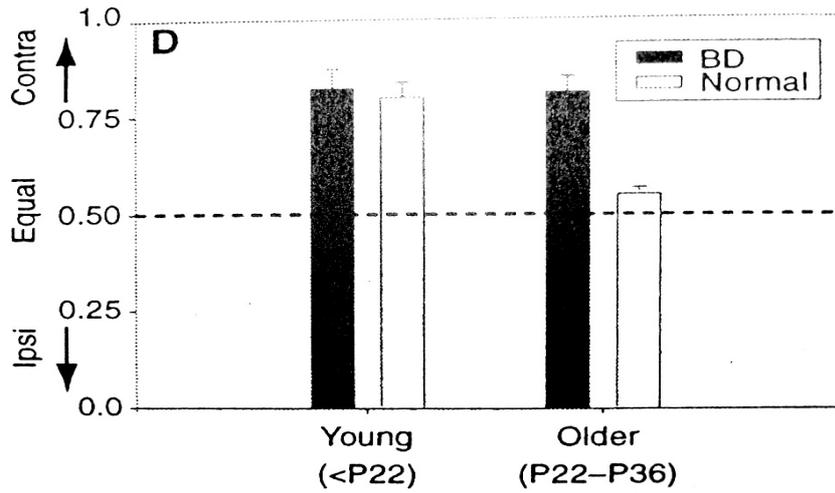
Similarité entre les cartes d'orientation résultant de la stimulation des deux yeux, établie en fonction de l'âge pour des chats normaux et BD.

La similarité est mesurée par un index de similarité: deux cartes complètement différentes ont un index de similarité de 0,5, et deux cartes identiques ont un indice de 1.

Pendant les 3 premières semaines de vie, les données des animaux normaux et BD sont indissociables, et les cartes des deux yeux augmentent en similarité.

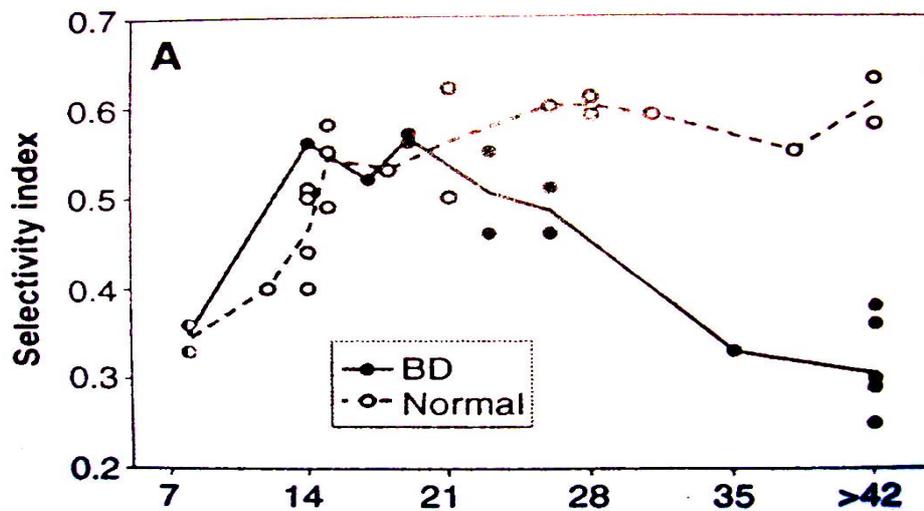
A P21, l'expérience visuelle commence à faire la différence : les cartes des deux yeux chez les chats normaux restent identiques, mais chez les chats BD, les cartes commencent à se détériorer et deviennent moins similaires.

B



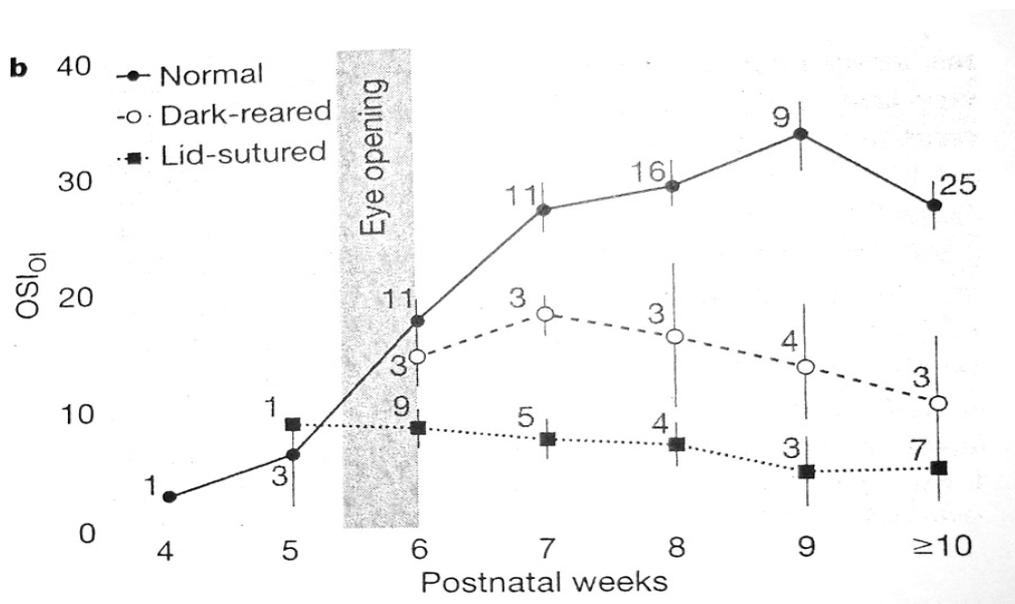
Index de dominance oculaire chez les chats normaux et BD à deux âges différents.
La différence entre les chats normaux et BD est significative pour P22-P36 ($p < 0,0001$).

C



Développement de la sélectivité à l'orientation et élimination du biais controlatéral.
Comparaison de la sélectivité à l'orientation en fonction de l'âge pour l'œil controlatéral de chats normaux et BD.

Figures 12



Evaluation quantitative de la préférence à l'orientation chez les Furets normaux et privés.

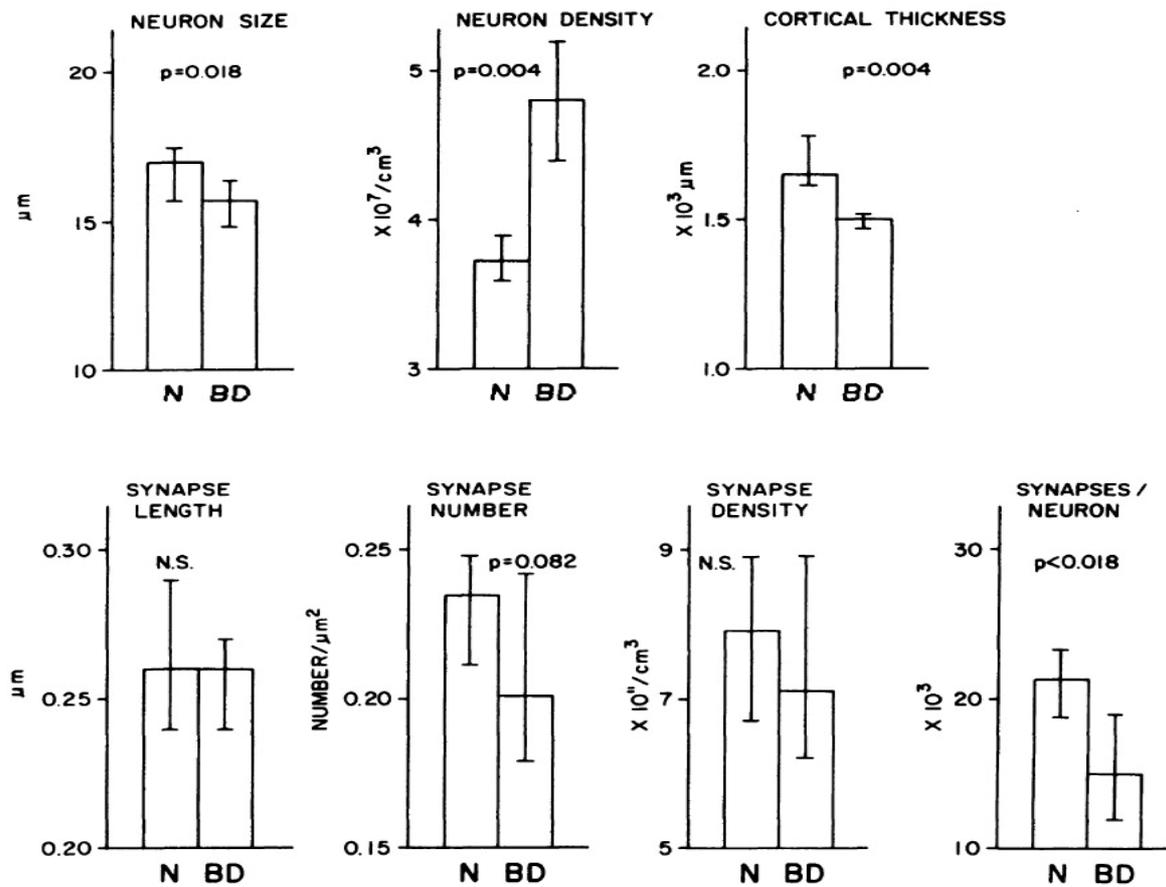
OSI (Orientation selectivity index) fonction de l'âge post natal pour chaque groupe de traitement.

Après 6 semaines, les conditions d'élevage sont significatives.

La contribution de l'expérience visuelle à la maturation de la sélectivité à l'orientation est limitée à la période de développement qui suit l'ouverture des yeux.

Les mécanismes indépendants de l'expérience ont donc la capacité à établir la carte de préférence à l'orientation et à promouvoir sa maturation. Cependant, cette capacité est limitée : les niveaux matures de sélectivité ne peuvent être atteints qu'avec la contribution d'une expérience normale.

Figure 13

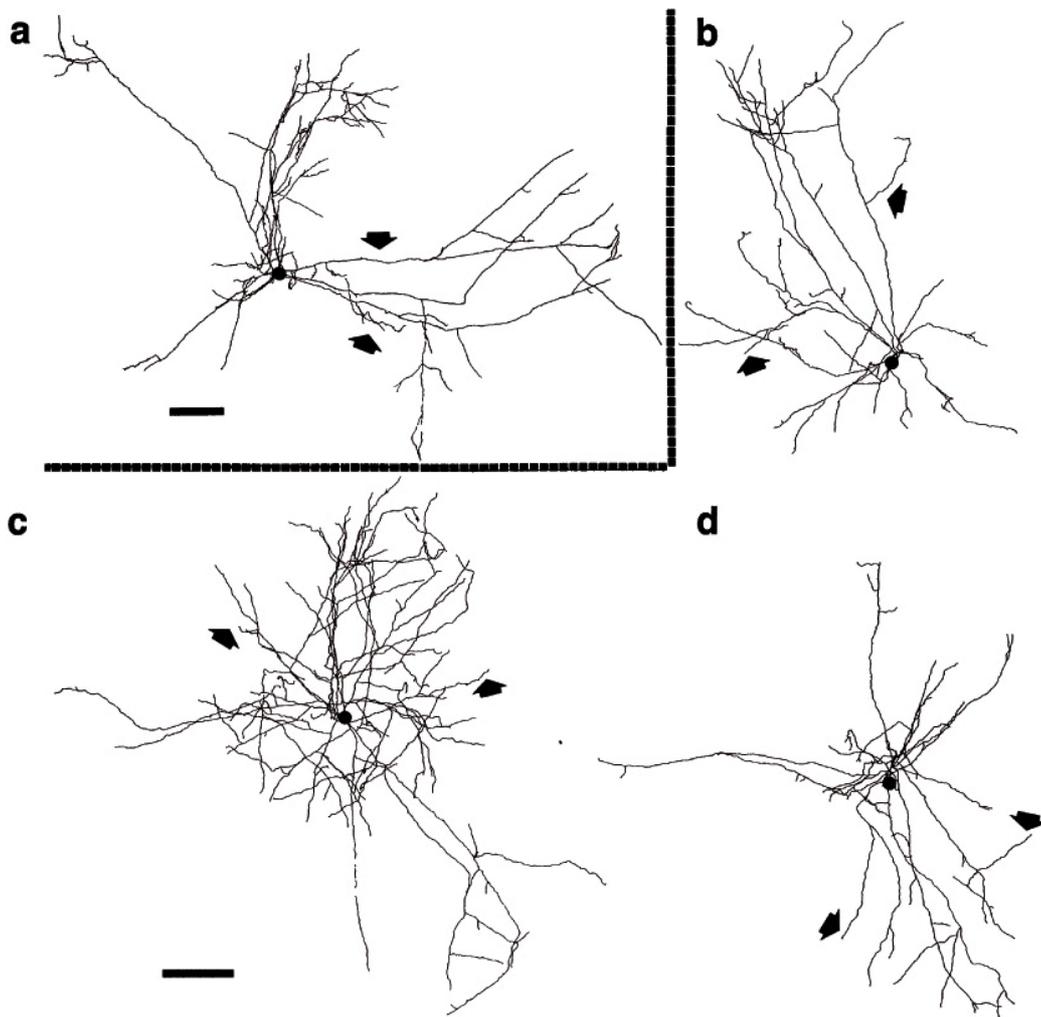


Taille, densité des neurones et profils synaptiques dans le cortex strié de 6 chats normaux (N) et 5 chats BD (par suture binoculaire de la première semaine de vie à l'âge de 45 jours).

Pour chaque chat, les échantillons de neurones et de synapses sont réalisés à travers toutes les couches du cortex, et la moyenne est déterminée pour chaque mesure et chaque chat.

NS : pas de différence significative entre les deux groupes ($p > 0,1$).

Figure 14



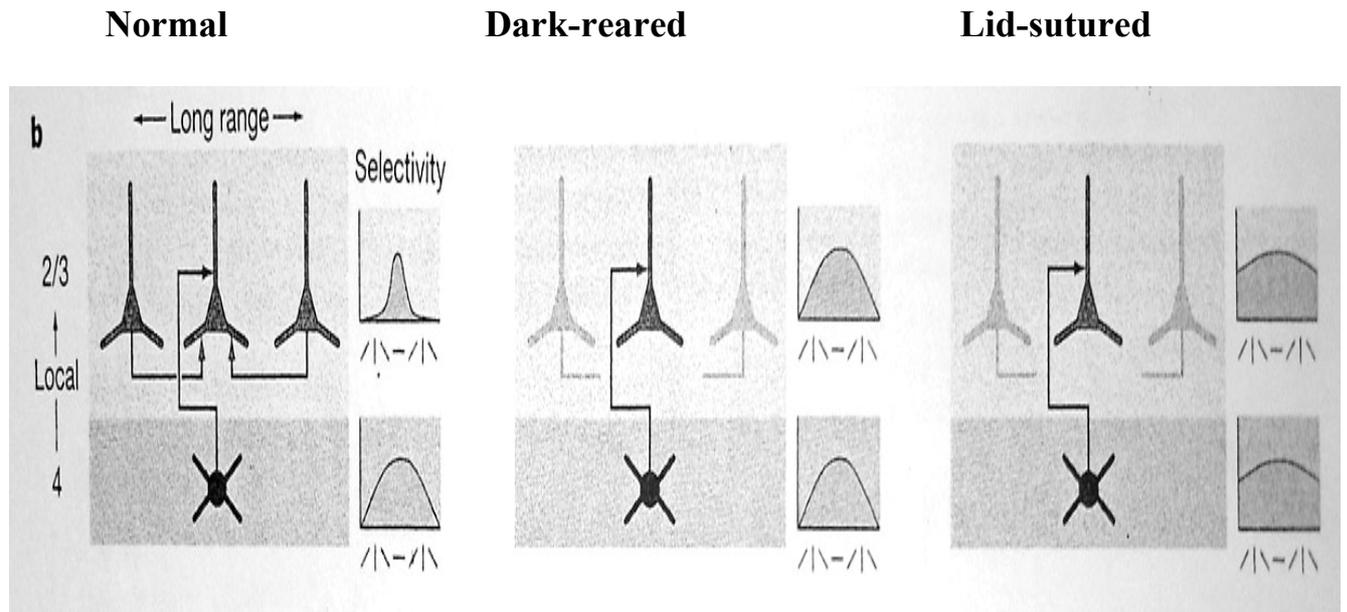
Arbre axonal horizontal des cellules pyramidales du cortex strié de chats normaux âgés de 6 semaines (a), et de chats du même âge privés de façon binoculaire (b-d).

Les arbres dendritiques ont été enlevés et les corps cellulaires sont représentés par des cercles pleins au centre de chaque figure.

(a) Un arbre axonal normal à 6 semaines a l'apparence d'un arbre adulte avec des clusters proéminents ; ce clustering est évident au niveau radial des collatérales horizontales (comme indiqué par les deux flèches).

(b-d) Arbres axonaux horizontaux de cellules de chats soumis à une BD, âgés de 6 semaines. Comme les neurones des chats normaux, ces cellules ont de longues collatérales qui élaborent des clusters des fines branches distantes du corps cellulaire. Ces collatérales sont également clusterisées au niveau radial, mais ces clusters ne sont pas normaux. Le plus évident est l'extension radiale des clusters : par exemple, pour chacune des cellules, les collatérales présentent un angle anormalement large (comme indiqué par les flèches) : le clustering radial est donc beaucoup moins précis que chez les animaux normaux.

Figure 15



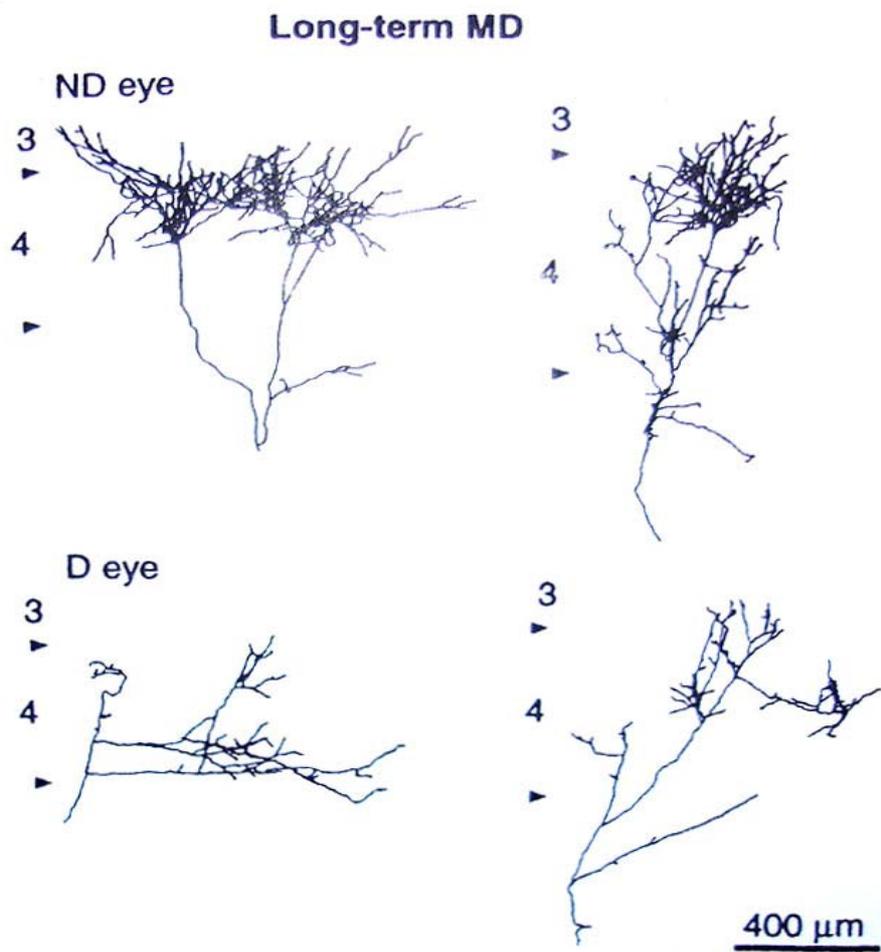
Connexions horizontales dans les couches corticales II/III de Furets privés et normaux. Modèles des effets de l'expérience sur l'établissement de l'organisation inter laminaire en colonnes et de l'organisation intra laminaire (long-range).

L'expérience normale renforce le réglage de l'orientation normale au sein de la couche II/III.

L'élevage à l'obscurité empêche l'élaboration complète des connexions horizontales et l'augmentation de sélectivité qui requiert ces connexions.

Les connexions horizontales sont atteintes de façon similaire avec la suture des paupières, et l'altération des patrons d'activité dirigée par l'expérience interfère avec l'établissement de la sélectivité à l'orientation dans la couche IV.

Figure 16

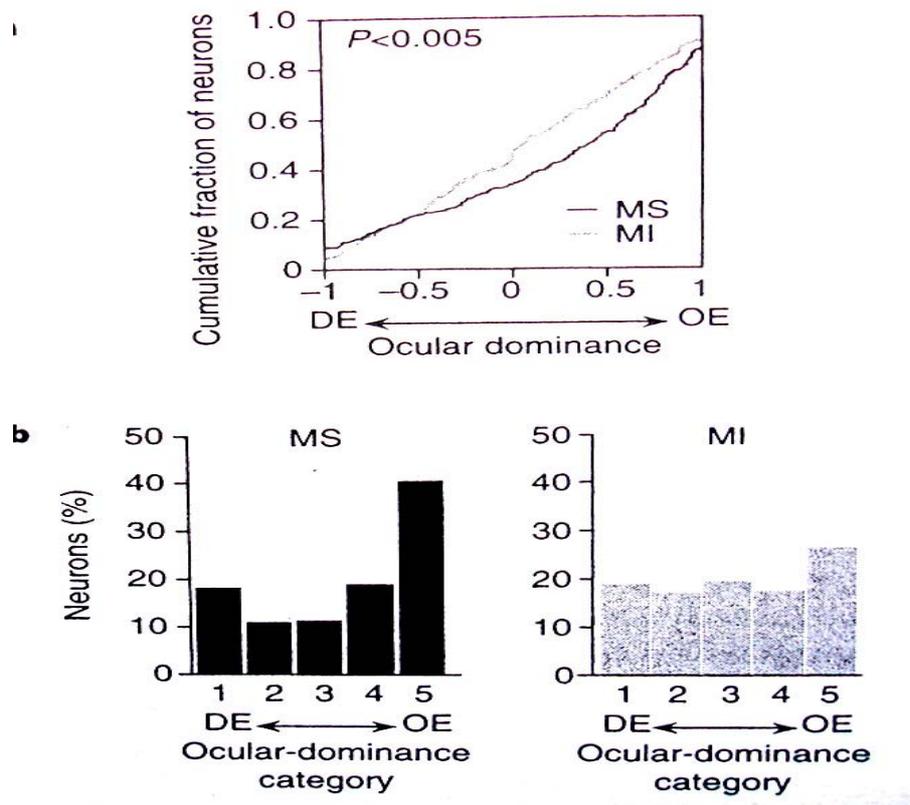


Reconstruction d'arbres géniculocorticaux chez des chats dont un œil a été fermé pendant 33 jours.

L'arborisation terminale de l'œil privé (D eye) montre une réduction marquée de la complexité, comparée à celle de l'œil non privé (ND eye).

Les couches corticales III et IV sont indiquées par des flèches.

Figure 17



Analyse des données de dominance oculaire obtenues à partir des animaux de chaque groupe.

a. Fraction cumulative du nombre total d'unités en fonction du score de dominance oculaire chez les animaux MS (suture monoculaire) ou MI (inactivation monoculaire par TTX).

OE : œil ouvert : DE : œil fermé.

Les distributions des animaux MS et MI sont significativement différentes.

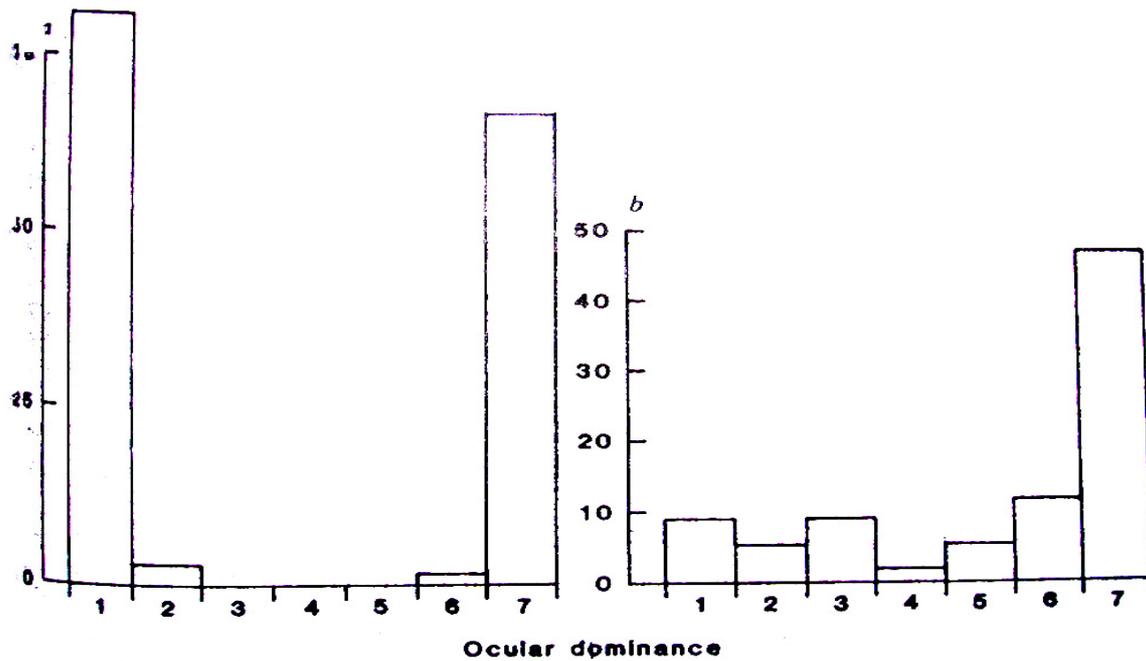
La distribution dans le groupe MS est orientée vers l'œil ouvert (66% des cellules ont des valeurs de dominance oculaire >0).

La distribution dans le groupe MI montre un nombre à peu près égal d'unités présentant des réponses dominées par l'œil ouvert et l'œil privé.

b. Les données du a. sont divisées en 5 catégories de dominance oculaire espacées de façon égale : les cellules ayant des valeurs de dominance oculaire comprises entre -1 à -0,6 sont assignées à la catégorie 1, les cellules ayant des valeurs comprises entre -0,59 et -0,2 sont assignées à la catégorie 2, et ainsi de suite.

Ainsi, on peut mettre en évidence que la distribution de dominance oculaire des unités MS est majoritaire pour la catégorie 5 (dominée par l'œil ouvert) : la distribution des unités MI est plate par rapport à celle des unités MS.

Figure 18



Histogrammes de dominance oculaire de cellules enregistrées dans le cortex strié de deux singes rhésus présentant un strabisme.

a. Préférence oculaire des cellules enregistrées sur un singe de 3 ans dont le muscle droit latéral de l'œil droit a été sectionné à 3 semaines d'âge.

Les cellules binoculaires sont quasiment complètement absentes ; les cellules sont dirigées exclusivement par l'un des deux yeux, le droit ou le gauche.

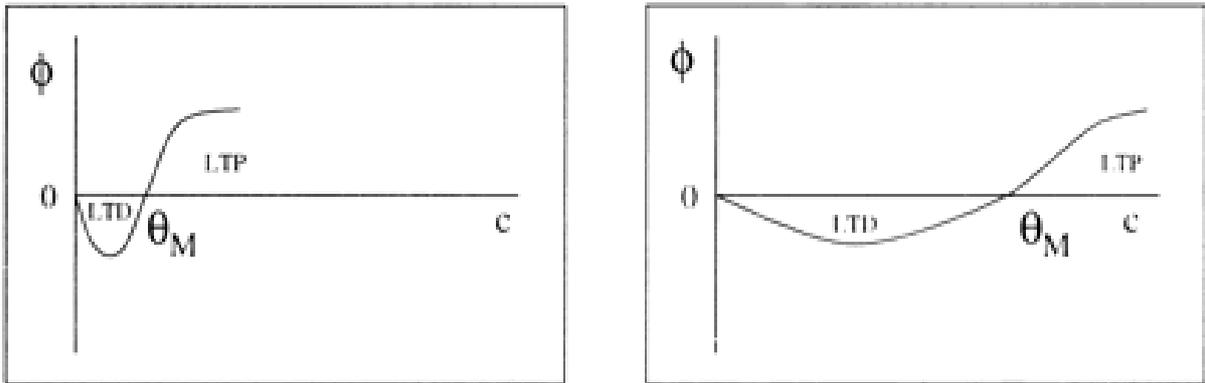
Les cellules sont rassemblées selon une organisation en colonnes. Le singe a un strabisme convergent de 10° et une acuité normale sur les deux yeux, mais il ne peut pas fusionner les images présentées par chacun des deux yeux.

b. Un singe avec un strabisme convergent résultant d'une section du muscle droit latéral de l'œil droit à 3 semaines.

Les tests comportementaux montrent une acuité normale sur l'œil gauche et plus basse sur l'œil droit.

L'œil droit influence peu de neurones dans les couches superficielles et profondes du cortex strié.

Figure 19

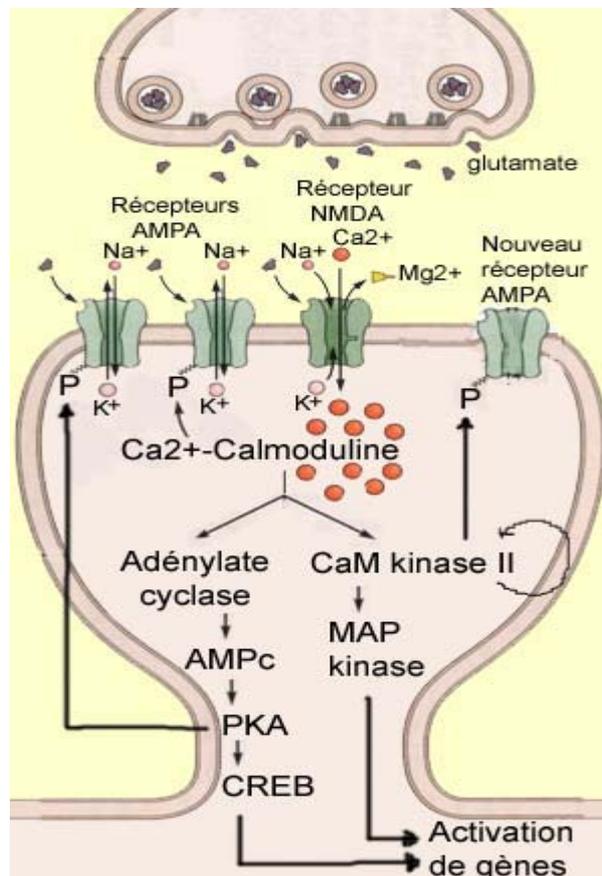


Courbes de la fonction $\Phi(c, \theta_M)$, fonction de modification synaptique déterminant le changement de la force m en fonction de la dépolarisation postsynaptique (c) (théorie de Bienenstock-Cooper-Munro).

θ_M est le seuil de modification.

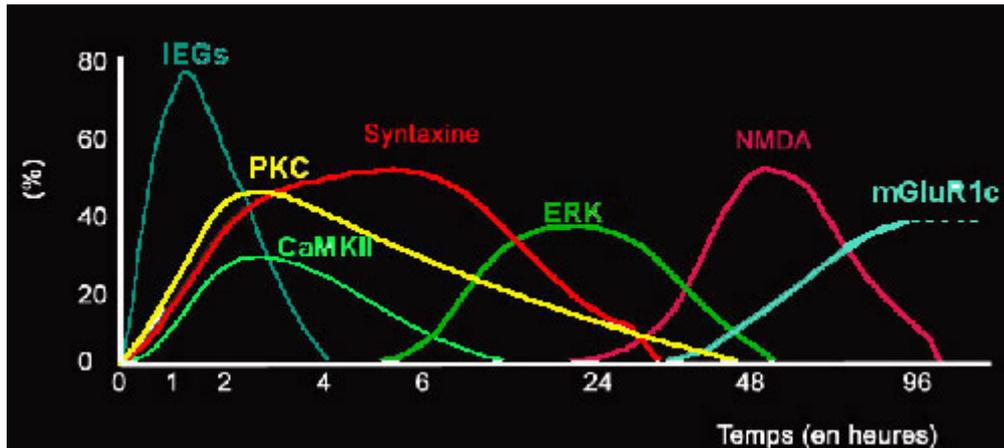
Pour une faible dépolarisation postsynaptique, la fonction $\Phi(c, \theta_M)$ est négative, donc la force synaptique est négative, il s'agit d'une dépression synaptique à long terme (LTD) ; en revanche, pour une forte dépolarisation postsynaptique, la fonction est positive, donc la force synaptique aussi, il s'agit d'une potentialisation synaptique à long terme (LTP) ; le point d'intersection entre LTP et LTD correspond au seuil de modification θ_M dont la valeur n'est pas fixée mais varie en fonction de l'activité du neurone postsynaptique.

Figure 20



Cascade d'activation de la LTP.

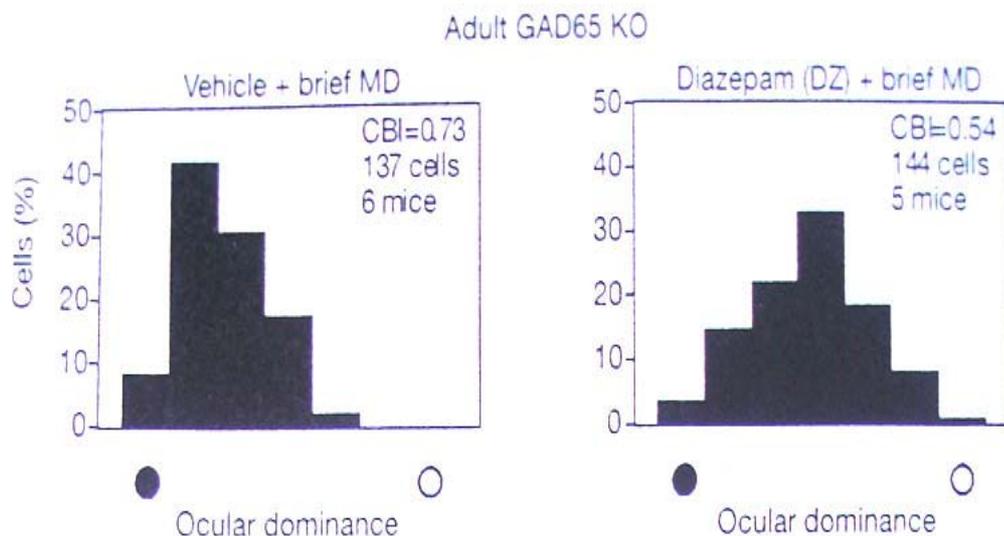
Figure 21



Activation des gènes à la suite de l'induction de la potentialisation à long terme dans le gyrus dentelé de l'hippocampe :

- gènes IEGs : gènes immédiats ou précoces (par ex les facteurs de transcription)
- gènes des kinases : CaMKII, PKC, ERK ;
- gènes des sous unités des récepteurs NMDA et une sous-unité des récepteurs métabotropiques du glutamate

Figure 23

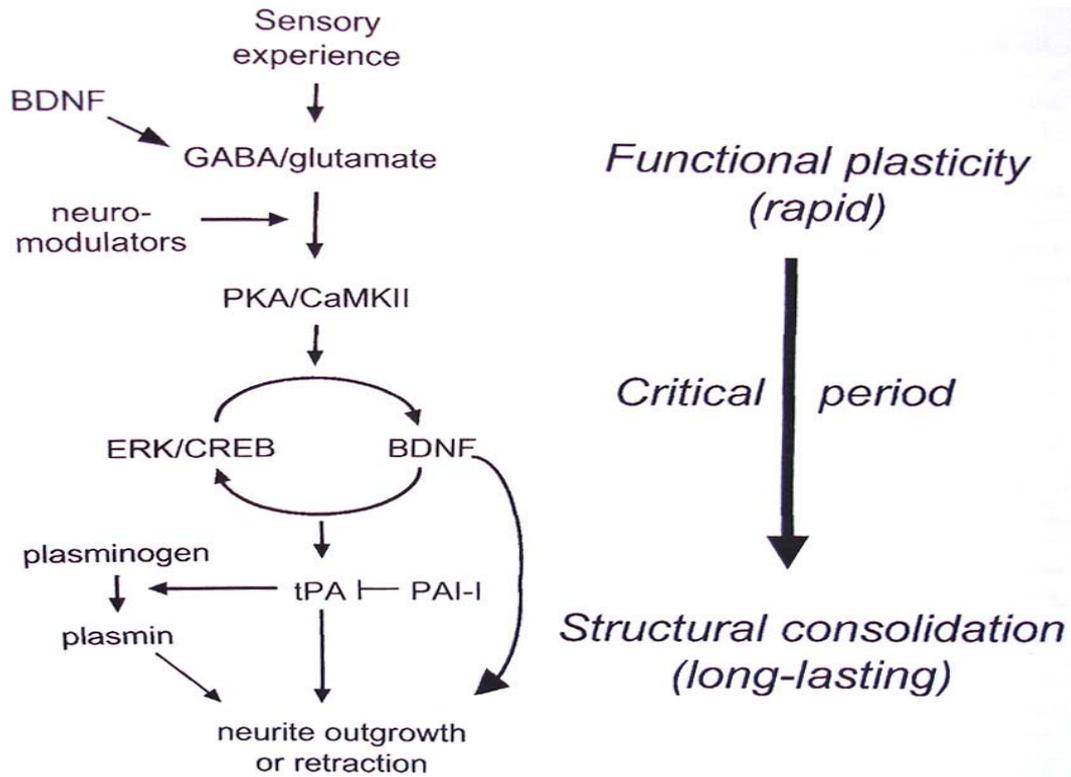


Les souris déficientes en GAD65 (GAD65 KO) peuvent exprimer une plasticité dépendante de l'expérience durant toute leur vie lorsque le seuil inhibiteur est atteint par l'administration de diazépam.

Les souris GAD65 KO adultes montrent des changements de dominance oculaire en faveur de l'œil ouvert uniquement lorsqu'elles reçoivent du diazépam. Pour les autres, recevant une solution neutre (vehicle), il n'existe pas de plasticité de dominance oculaire.

C'est le premier modèle animal recevant une expérience visuelle normale qui retient un potentiel pour la plasticité de dominance oculaire jusqu'à l'âge adulte.

Figure 24

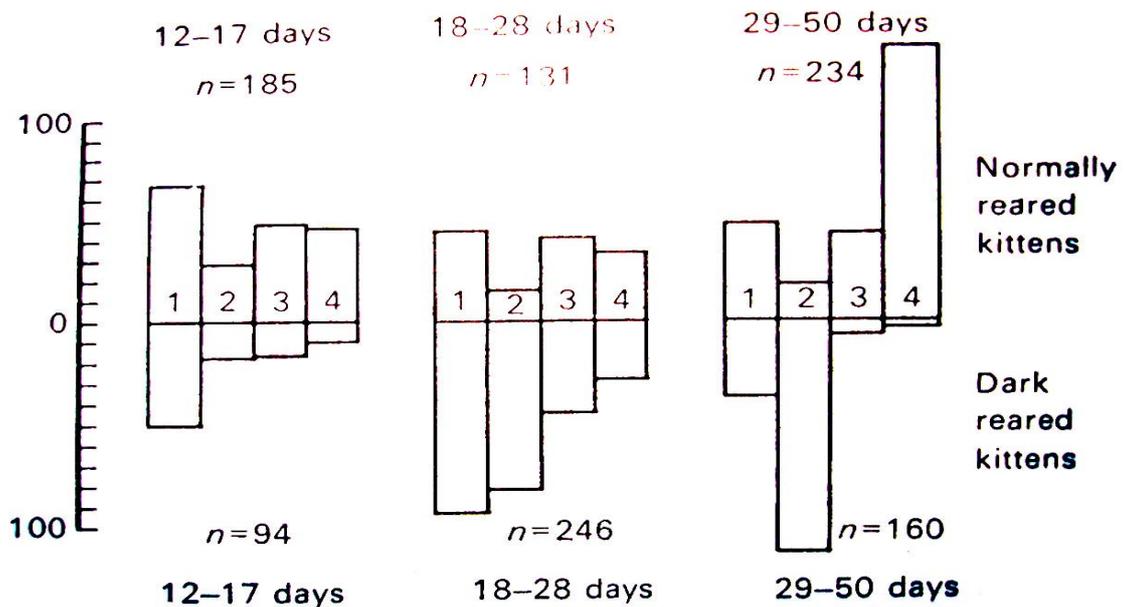


Régulateurs moléculaires de la plasticité de la période sensible dans le cortex visuel primaire.

La cascade d'évènements débute de l'équilibre excitation/inhibition et aboutit aux changements structuraux.

Figures 25

A



Distribution de différents types cellulaires pour des groupes de chats normaux et de chats DR de 3 tranches d'âge.

En ordonnée : nombre de cellules de chaque classe fonctionnelle de neurones.

Type 1 : non réactive

Type 2 : non spécifique

Type 3 : immature

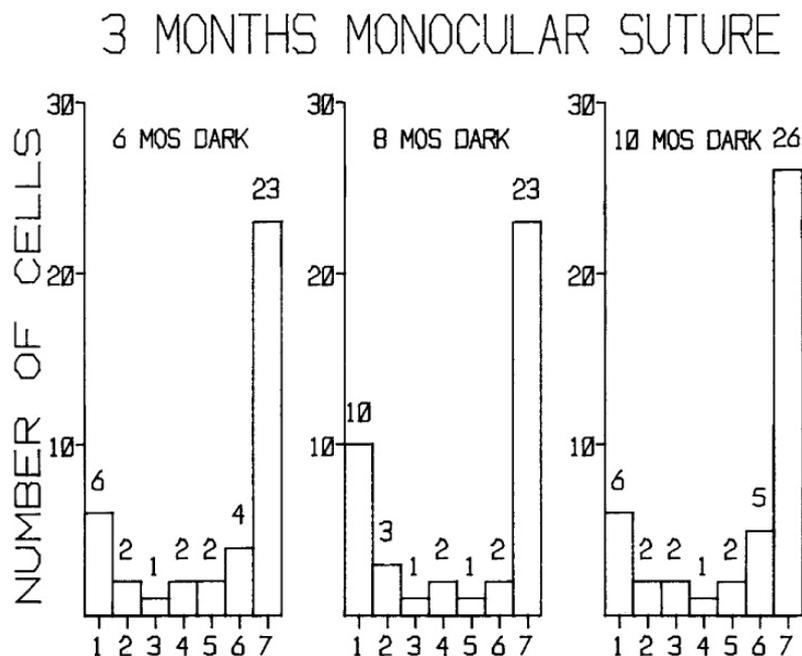
Type 4 : spécifique.

B

Age group (days) ...	12-17		18-28		29-42	
	Normal (%)	Dark (%)	Normal (%)	Dark (%)	Normal (%)	Dark (%)
Rearing conditions						
Non-specific cells	22.5	40	17	53	9	90
Immature cells	39	37	46	28	22	6
Specific cells	38.5	23	36	19	69	4

Propriétés de différents types d'unités réactives à différents âges.

Figure 26



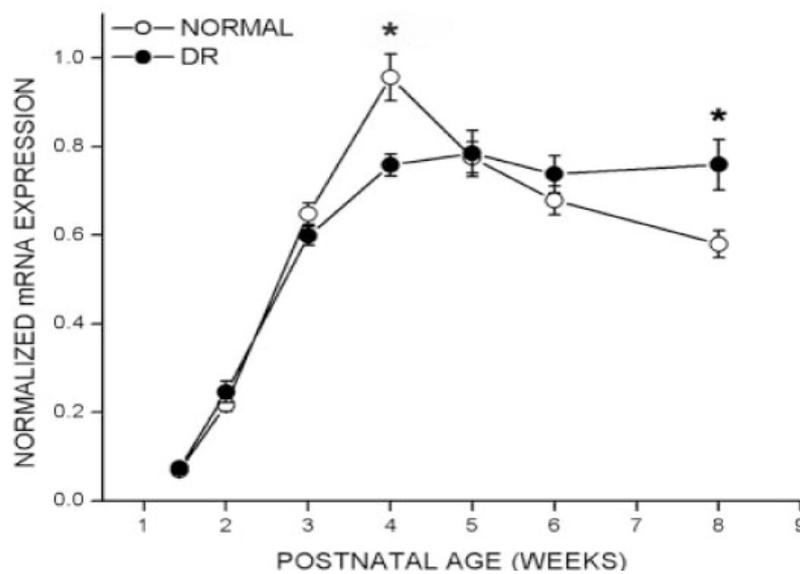
Effets de 3 mois de MD, débutant à 6, 8 ou 10 mois d'âge sur la distribution de la dominance oculaire de chatons élevés à l'obscurité totale de la naissance jusqu'à l'âge de la suture monoculaire.

De façon indépendante de l'âge de l'animal au début de la MD, l'œil exposé influence beaucoup plus de cellules corticales que l'œil privé.

En abscisse, il s'agit de différents groupes de dominance oculaire : les nombres de 1 à 7 représentent un spectre partant d'une dominance complète par l'œil privé (groupe 1) jusqu'à une dominance complète par l'œil non privé (groupe 7). Les unités du groupe 4 sont dirigées de façon égale par les stimuli visuels présentés à chaque œil.

En ordonnée, il s'agit du nombre d'unités enregistrées dans chaque groupe de dominance oculaire

Figure 27

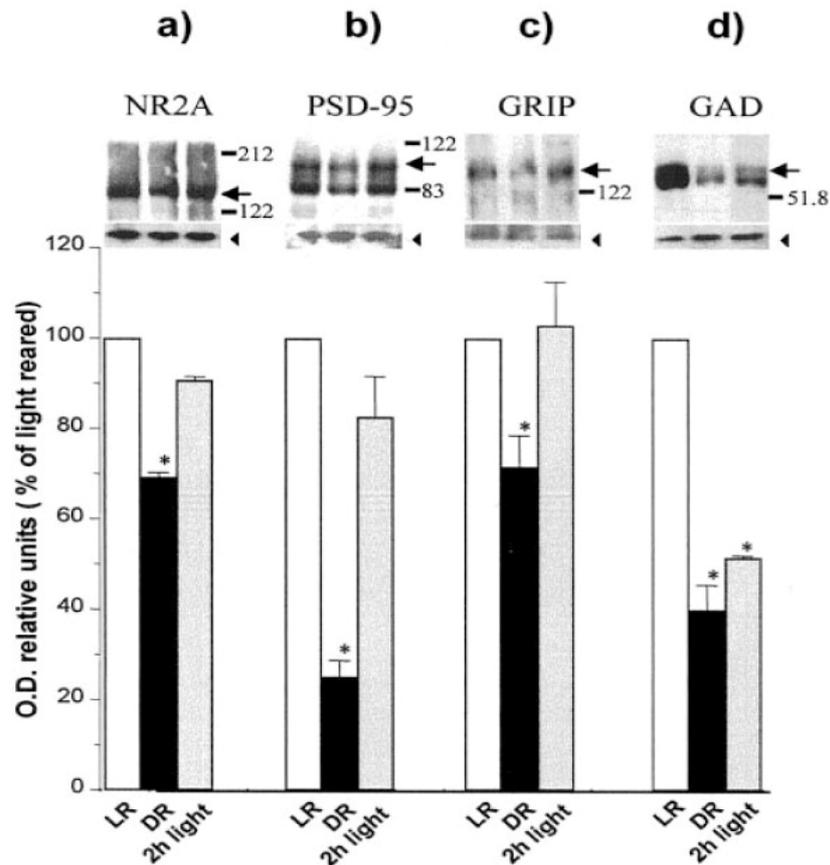


Quantification de l'expression de cpg 15 dans le cortex visuel primaire de rats normaux, de rats DR : effets d'une privation totale sur l'expression de cpg15 dans le cortex visuel primaire.

Les points marqués d'une astérisque signalent une différence significative entre les animaux normaux et les animaux DR (à 4 semaines : $p = 0,001$; à 8 semaines : $p = 0,016$)

Figures 28

A



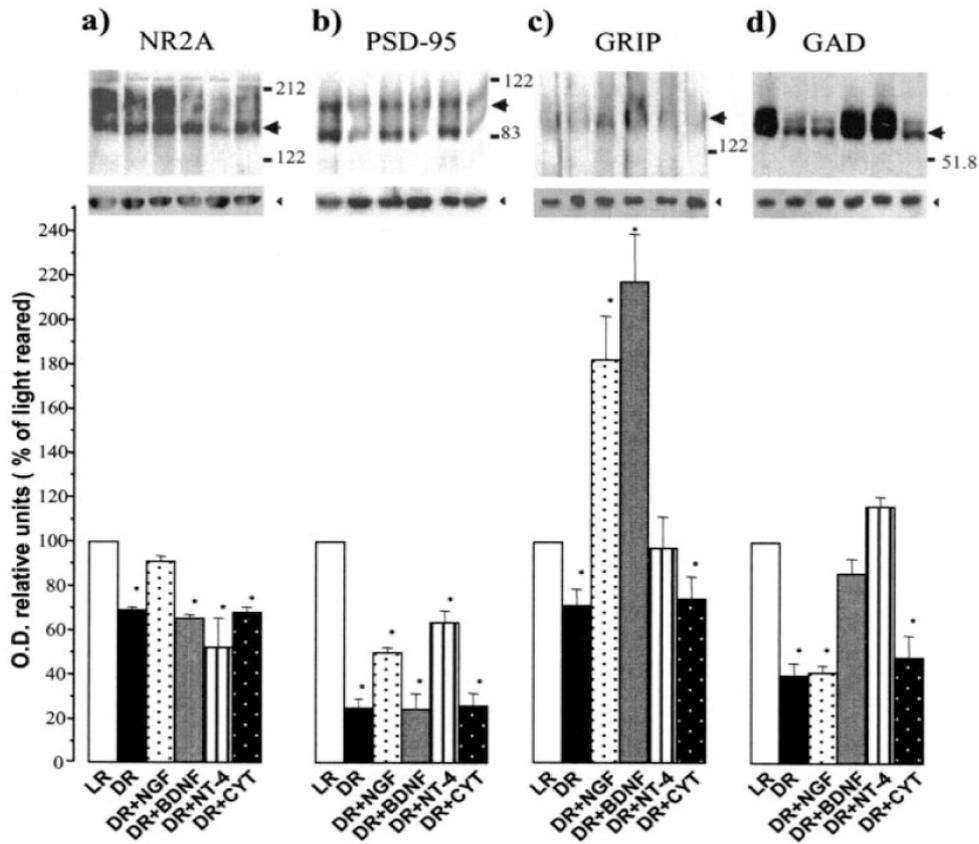
L'obscurité totale (DR) réduit l'expression des protéines synaptiques des systèmes glutamatergique et GABAergique.

L'expérience visuelle (« 2h light ») restaure rapidement le système glutamatergique.

Les immunoblottings quantitatifs sont réalisés sur des extraits protéiques préparés à partir de cortex visuel de rats normaux, DR ou DR exposés à la lumière pour 2 heures, pour NR2A (a), PSD-95 (b), GRIP (c) et GAD (d).

Les astérisques indiquent des différences significatives.

B



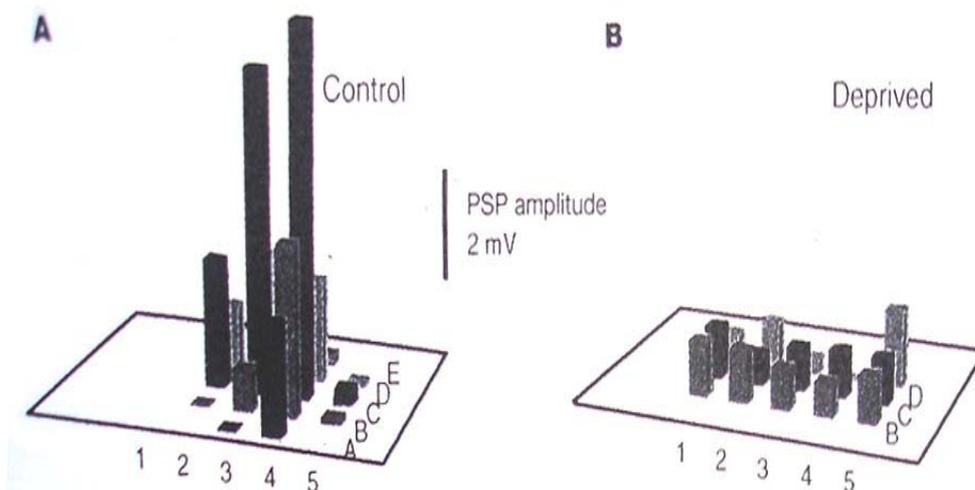
NGF, BDNF et NT-4 préviennent les effets de l'obscurité totale (DR) sur les systèmes GABAergique et glutamatergique.

Les extraits protéiques sont préparés à partir de cortex visuel de rats normaux et DR, et sont infusés avec du NGF, BDNF, NT-4 ou CYT de P23 à P30. Ils sont organisés sous forme de Blotts pour NR2A (a), PSD-95 (b), GRIP (c) et GAD (d).

Les astérisques indiquent des différences significatives.

Figures 29

A et B

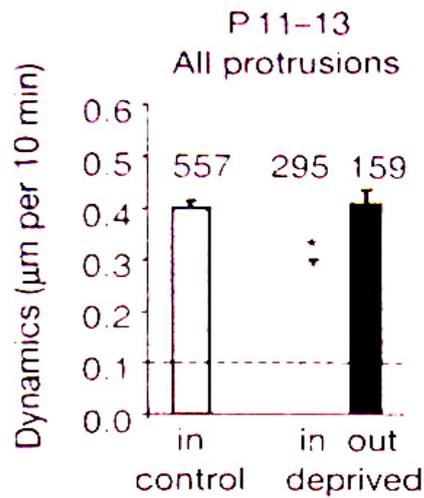


Electrophysiologie des couches II/III : les effets d'une privation sur les potentiels post synaptiques (PSPs) évoqués par la stimulation de différentes moustaches (colonnes 1 à 5, A à E).

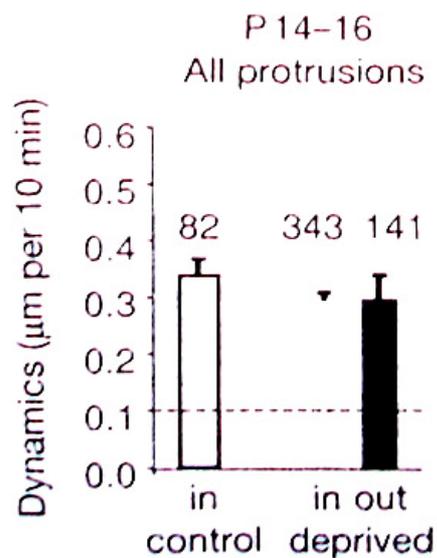
A. Carte sensorielle typique établie à partir d'un neurone d'un animal contrôle qui présente une moustache principale dominante et un réglage aigü.

B. Carte établie à partir d'un neurone d'un animal privé, qui présente un réglage faible typique.

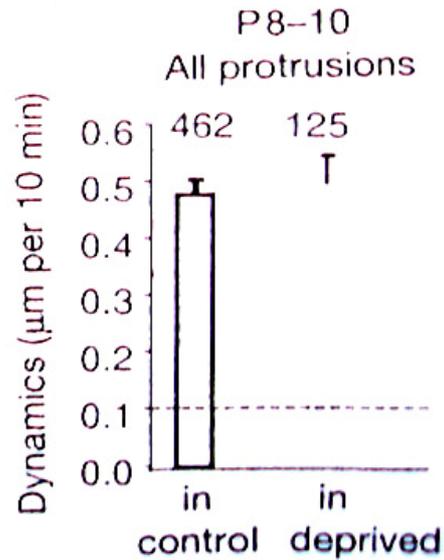
C



D



E



Effets d'une privation sensorielle sur la motilité des protrusions (épines dendritiques, filopodia).

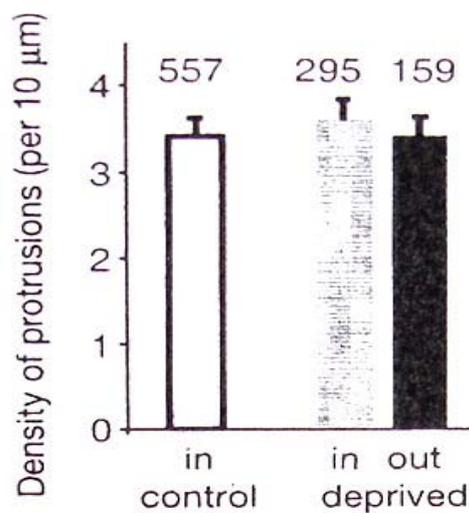
c-f-g : dynamique dans un barrel cortex contrôle (colonne claire), dans un barrel cortex privé (colonnes très légèrement grisées) et à l'extérieur d'un barrel cortex privé (colonnes combes).

c. L'élaguage des moustaches déprime la dynamique des protrusions dendritiques dans le groupe de P11 à P13 (différence significative pour le barrel cortex privé marquée par l'astérisque).

f. L'élaguage des moustaches n'affecte pas la dynamique des protrusions dendritiques dans le groupe P14-P16.

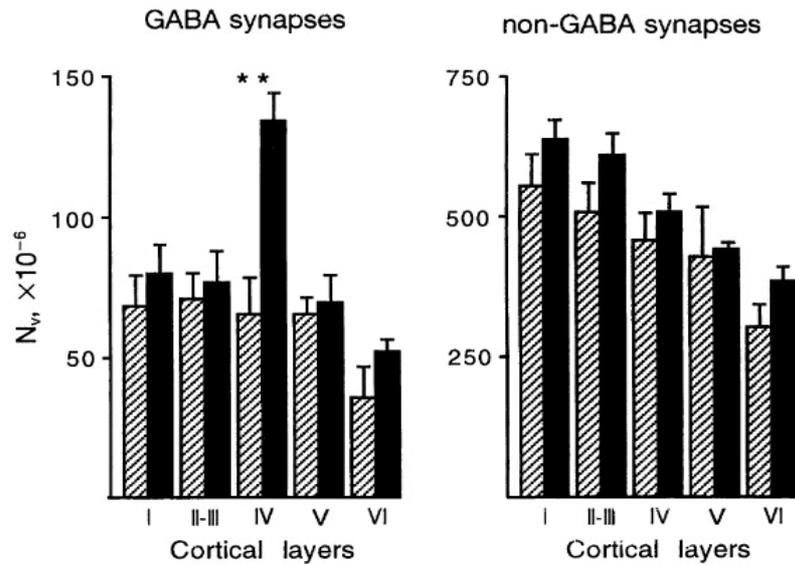
g. L'élaguage des moustaches n'affecte pas la dynamique des protrusions dendritiques dans le groupe P8-P10..

F



L'élaguage des moustaches ne change pas la structure des épines dendritiques et des filopodia.

Figure 30



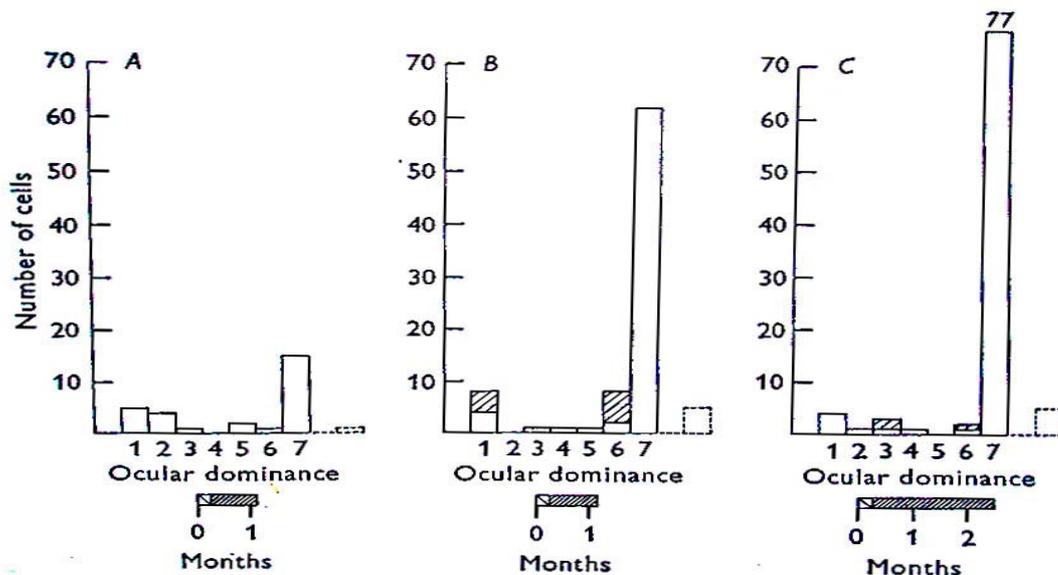
Histogrammes de la densité numérique [nombre de synapses dans 1 mm^3 de tissu, N_v] de synapses GABA et non-GABA dans le cortex somesthésique de rats privés (colonnes hachurées) et de rats normaux (colonnes pleines).

La seule différence significative se trouve dans la couche IV, où la densité numérique des synapses GABA dans le cortex privé représente la moitié de la valeur contrôle.

Chez les animaux contrôles, il existe un pic de la N_v des synapses GABA dans la couche IV ; après privation, cette caractéristique spécifique de la couche IV est perdue, et la distribution interlaminaire des synapses GABA devient uniforme.

Figures 32

A



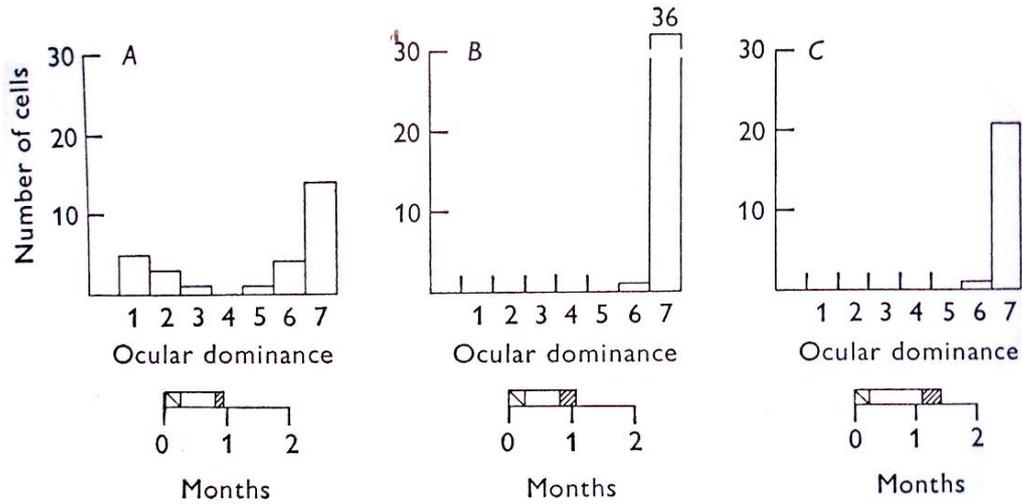
Histogrammes de dominance oculaire pour des cellules situées dans le cortex visuel gauche chez 3 chatons dont l'oeil droit a été suturé:

A. de P10 à P37

B. de P10 à P41

C. de P10 à P75.

B

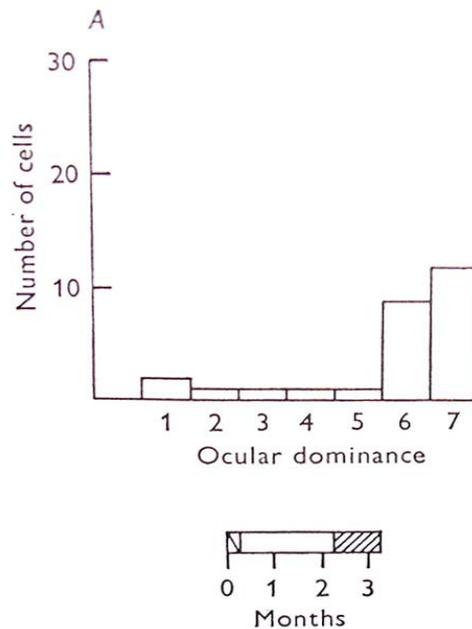


Histogrammes de dominance oculaire de cellules du cortex visuel gauche de 3 chatons dont l'oeil droit a été suturé de :

- A. P23 à P26
- B. P23 à P29
- C. P30 à P39.

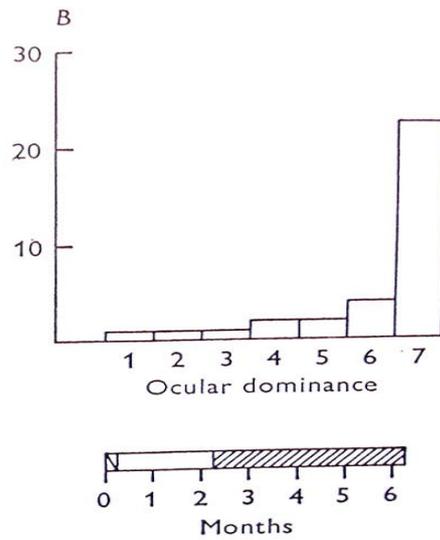
En B et C, le changement de dominance oculaire est quasiment complet. Ces données prouvent que la période sensible a une durée de plusieurs semaines, durant lesquelles quelques jours de suture suffisent à causer des changements marqués.

C



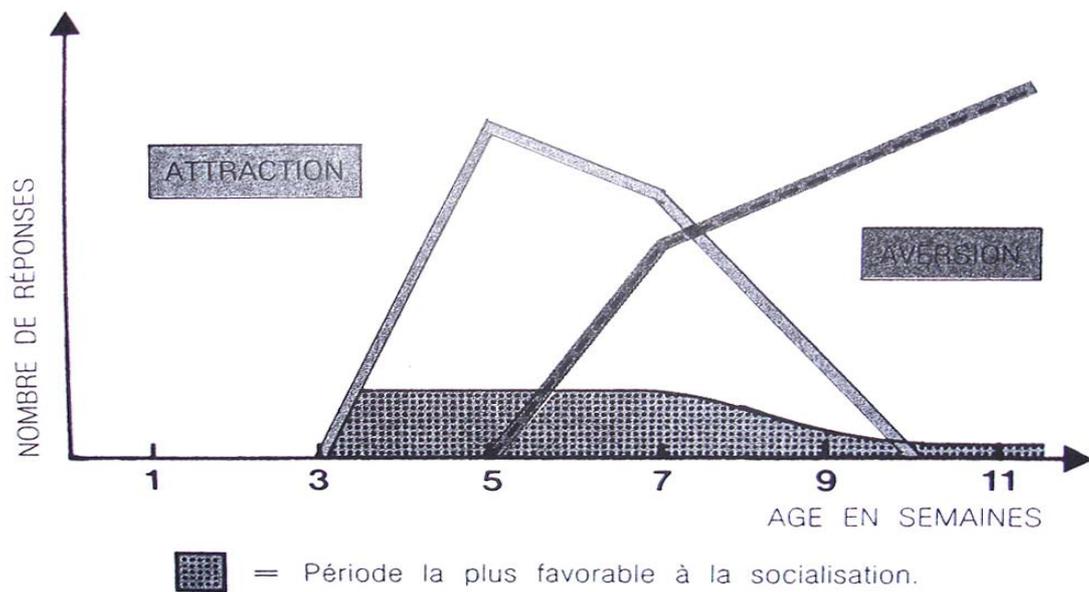
Histogramme de dominance oculaire pour des cellules du cortex visuel gauche d'un chat dont l'oeil droit a été suturé de l'âge de 2 mois à l'âge de 3 mois.

D



Histogramme de dominance oculaire pour des cellules du cortex visuel gauche d'un chat dont l'œil droit a été suturé de l'âge de 2 mois à l'âge de 6 mois.

Figure 33



Mécanisme d'attraction-aversion.

L'apparition de la phase d'aversion limite dans le temps la période favorable au processus de socialisation.

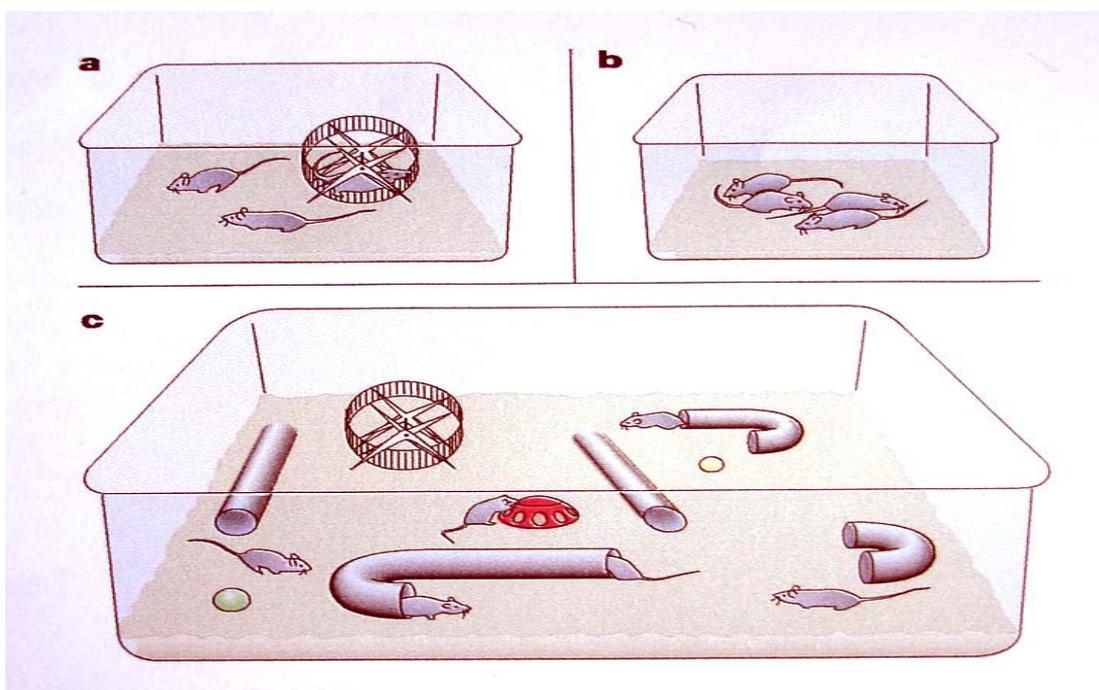
[Adapté de Scott et Fuller, 1965].

Figure 34

System	Age	Confirmed regulators	Delay ^a	Species ^b
Neuromuscular junction	<P12	ACh	+	mouse
Climbing fibers (CBL)	P15–16	NMDA, mGluR1, G _q , PLC β , PKC γ	nd	mouse
LGN layers	<P10	Retinal ACh, cAMP; MAO-A, NO, MHC-I, CREB	nd	mouse, ferret, cat
Ocular dominance	P3 weeks-months	GABA, NMDA, PKA, ERK, CaMKII, CREB, BDNF, tPA, protein synthesis, NE, ACh	+	cat, rat, mouse, ferret
Orientation bias	<P28	NR1, NR2A, PSD95	+	cat, mouse
Whisker-barrel map formation	<P7	NR1, MAOA, 5HT _{1B} , cAMP, mGluR5, PLC β , FGF8	nd	mouse
Whisker RF tuning	P14–16		nd	rat
Tonotopic map (cortex)	P16–50	ACh	+	rat
Absolute pitch	<7 years		nd	human
Taste/olfaction	none	GABA, mGluR2, NO, neurogenesis	+	mouse
Imprinting	14–42 hrs	Catecholamines	+	chick
Stress/anxiety	<P21	Hormones, 5HT _{1A}	nd	rat, mouse
Slow-wave sleep	P40–60	NMDA	+	cat, mouse
Sound localization	<P200	GABA, NMDA	+	barn owl
Birdsong	<P100	GABA, hormones, neurogenesis	+	zebrafinch
Human language	0–12 years		nd	human

Périodes critiques connues et mécanismes moléculaires présents dans les différents systèmes.

Figure 35

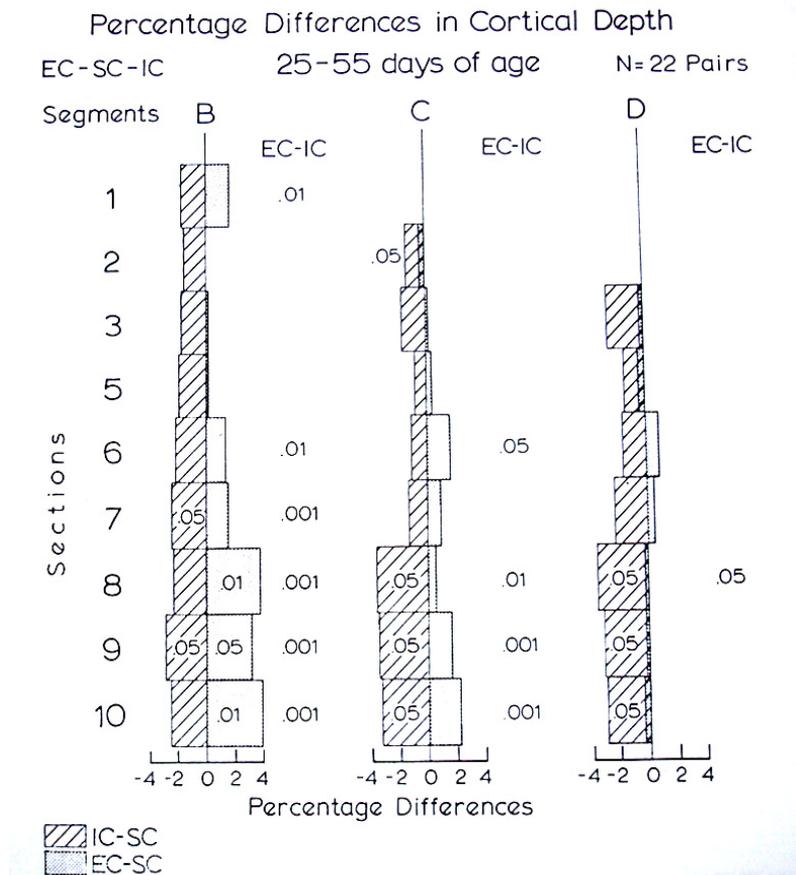


Conditions de vie dans différents groupes expérimentaux .

- a. Cage contenant une roue pour permettre un exercice physique volontaire (48x26cm).
- b. Cage standard (30x18cm).
- c. Cage enrichie (86x76cm) ; l'environnement enrichi comporte des interactions sociales (14 souris dans une cage) et la stimulation du comportement exploratoire avec des objets (jouets, tunnels, roues...).

Figures 36

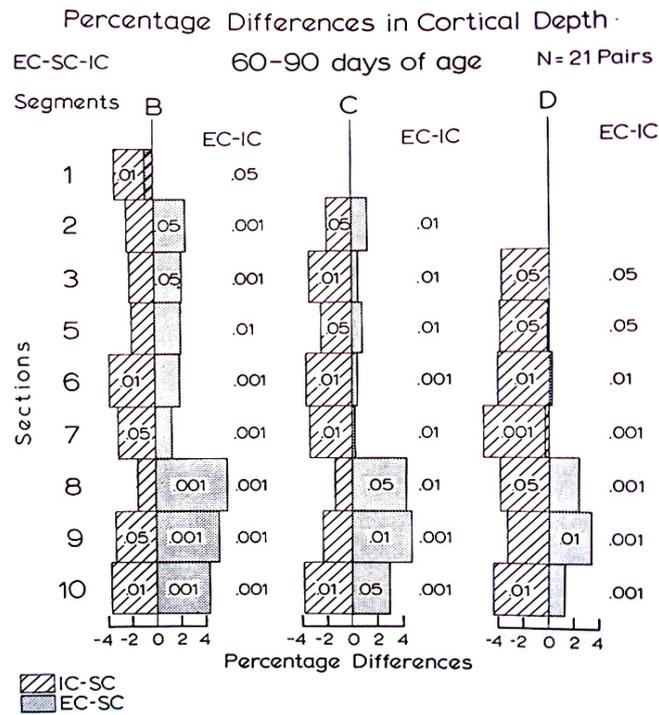
A



Différences d'épaisseur corticale entre conditions enrichies (EC) et les conditions standard (SC), les conditions appauvries (IC) et les conditions standard (SC), de P25 à P55.

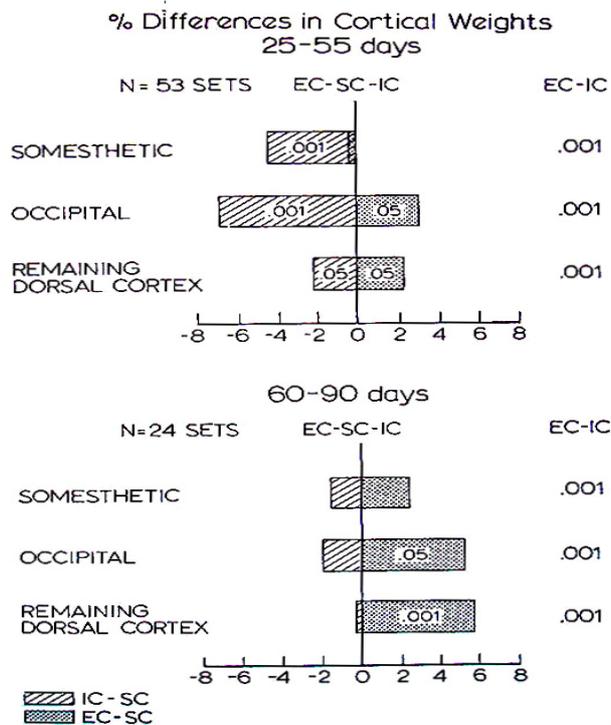
Les sections histologiques sont numérotées sur la gauche de chaque segment, de la section antérieure 1 à la section postérieure 10.

B



Différences d'épaisseur corticale entre les conditions enrichies (EC) et les conditions standard (SC), les conditions appauvries (IC) et les conditions standard, de P60 à P90.

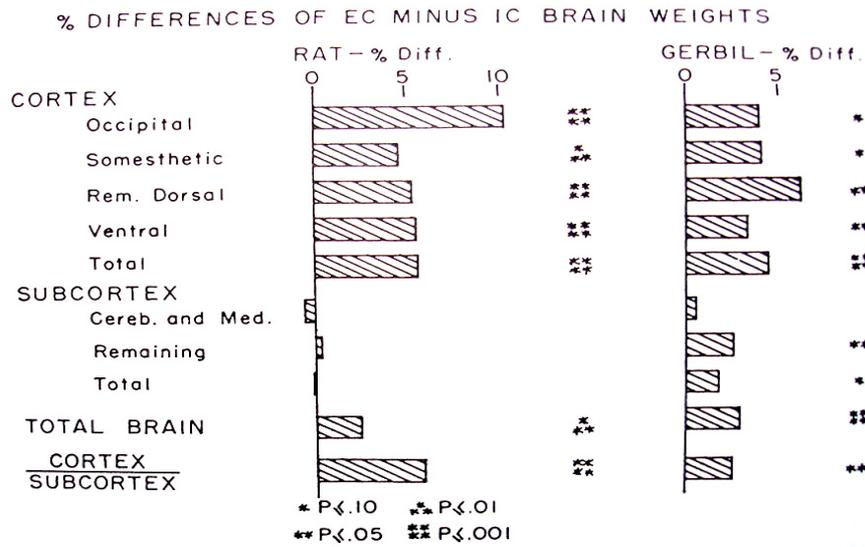
C



EC vs SC et IC vs SC : pourcentages de différences dans les poids corticaux de P25 à P55 et de P60 à P90.

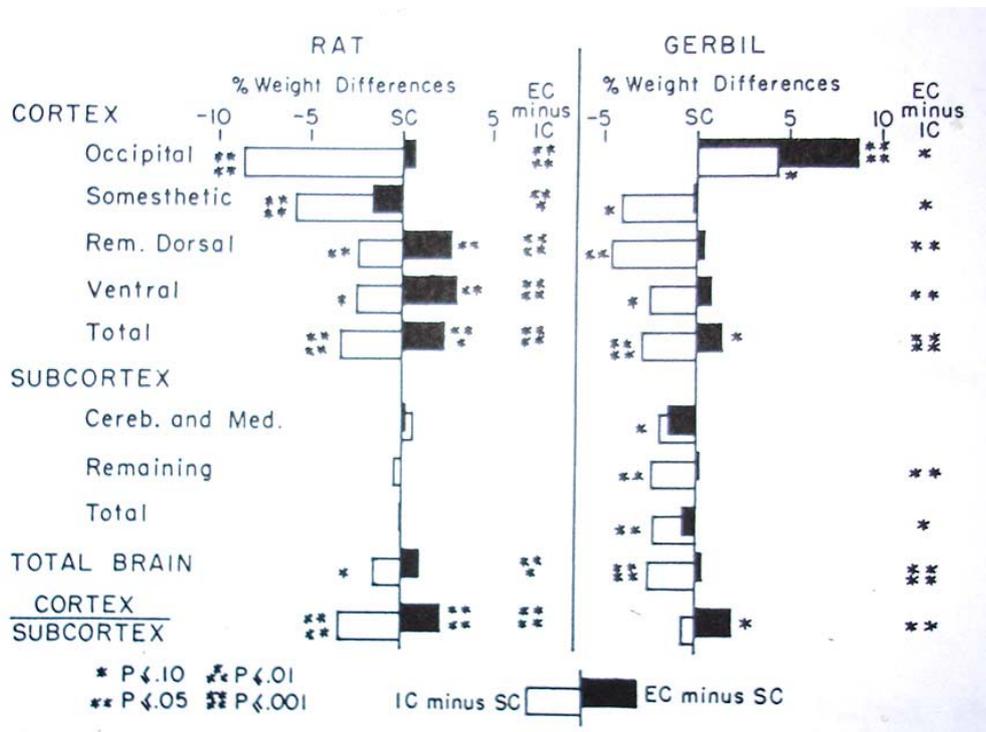
Figures 37

A



Pourcentage de différences de poids cérébral entre les conditions enrichies et les conditions appauvries.

B



Pourcentage de différences de poids cérébral entre les conditions enrichies, les conditions appauvries et les conditions standard (groupe SC utilisé en ligne de base).

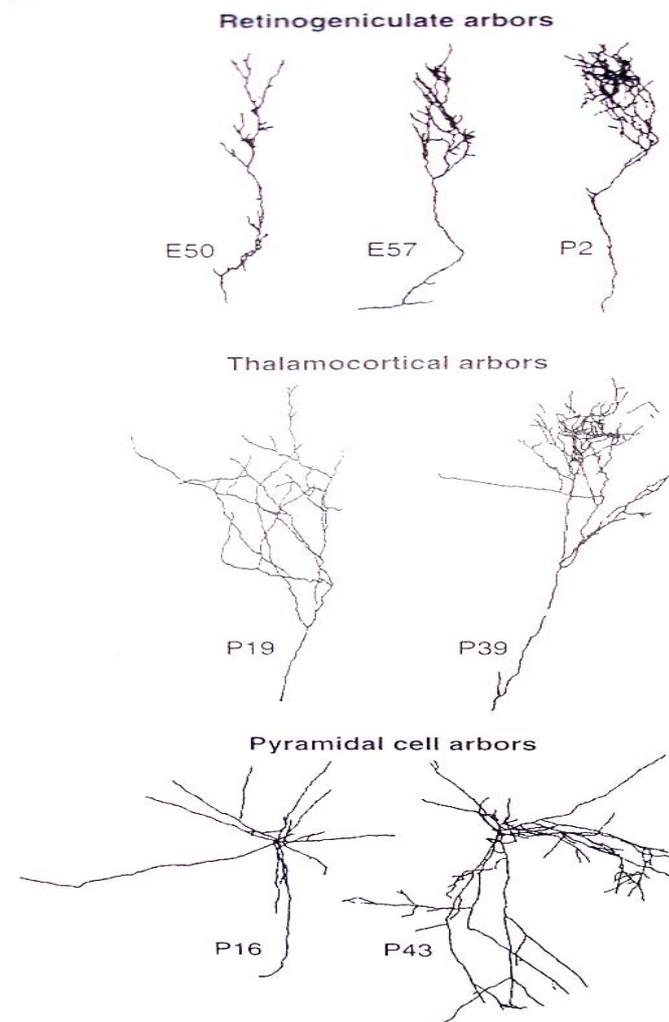
Figure 38

Cell type	Mean number per animal		Percent difference	<i>p</i>
	EC	IC		
Neuron	9.52	9.46	0.6	N.S.
Astroglia	116.6	129.4	-9.8	<0.02
Oligodendroglia	29.5	21.26	38.7	<0.001
Intermediates	7.74	2.14	261.6	<0.0001
Total Macroglia	153.4	152.8	0.4	N.S.

Comptages cellulaires de l'hippocampe.

Les effets significatifs du traitement sont évidents pour les astroglies, les oligodendrocytes et les cellules intermédiaires, mais pas pour les neurones et les cellules gliales totales.

Figure 39



Développement de l'arbre axonal à différents endroits des voies visuelles du Chat.

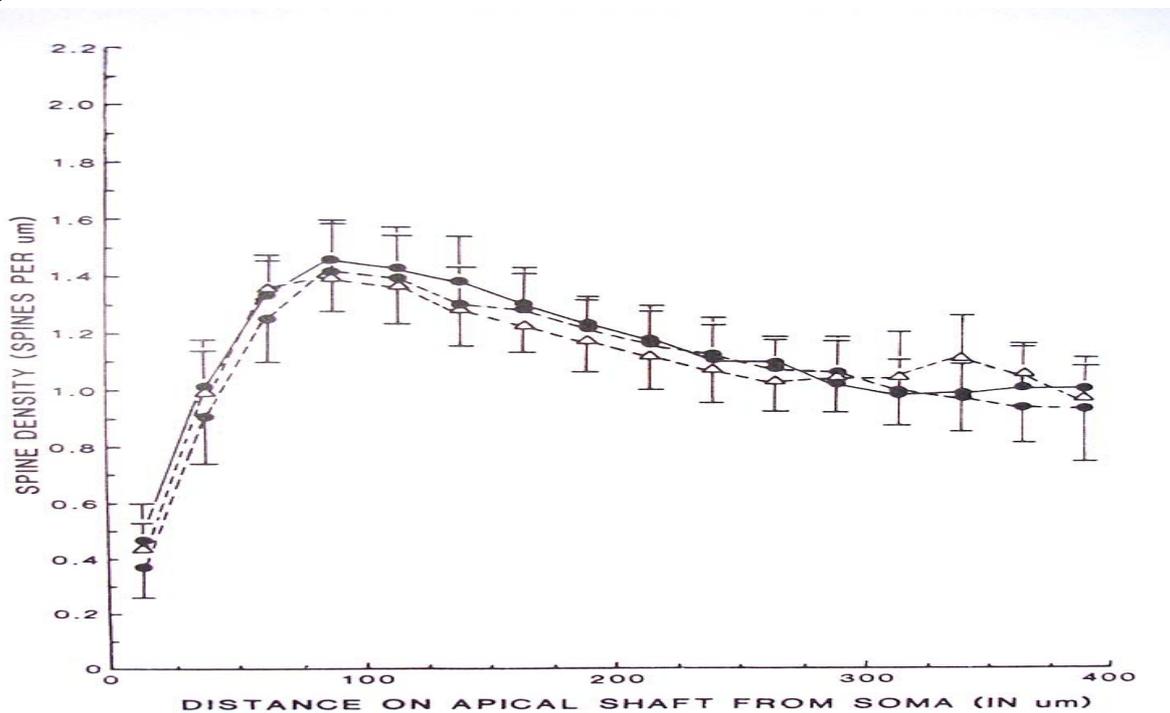
Les arbres terminaux sont figurés pour différents âges (stade embryonnaire (E) et post natal (P)).

Dans tous les cas, l'émergence des patrons adultes de connexions est le résultat d'une extension considérable et d'une prolifération de branches axonales, accompagnées d'une élimination très limitée des collatérales inadéquates.

Ces changements morphologiques suggèrent que la stratégie d'élaboration des circuits adultes implique un contrôle local de l'extension et de la synaptogenèse, plus qu'une sélection à partir d'un répertoire pré existant.

Figures 40

A



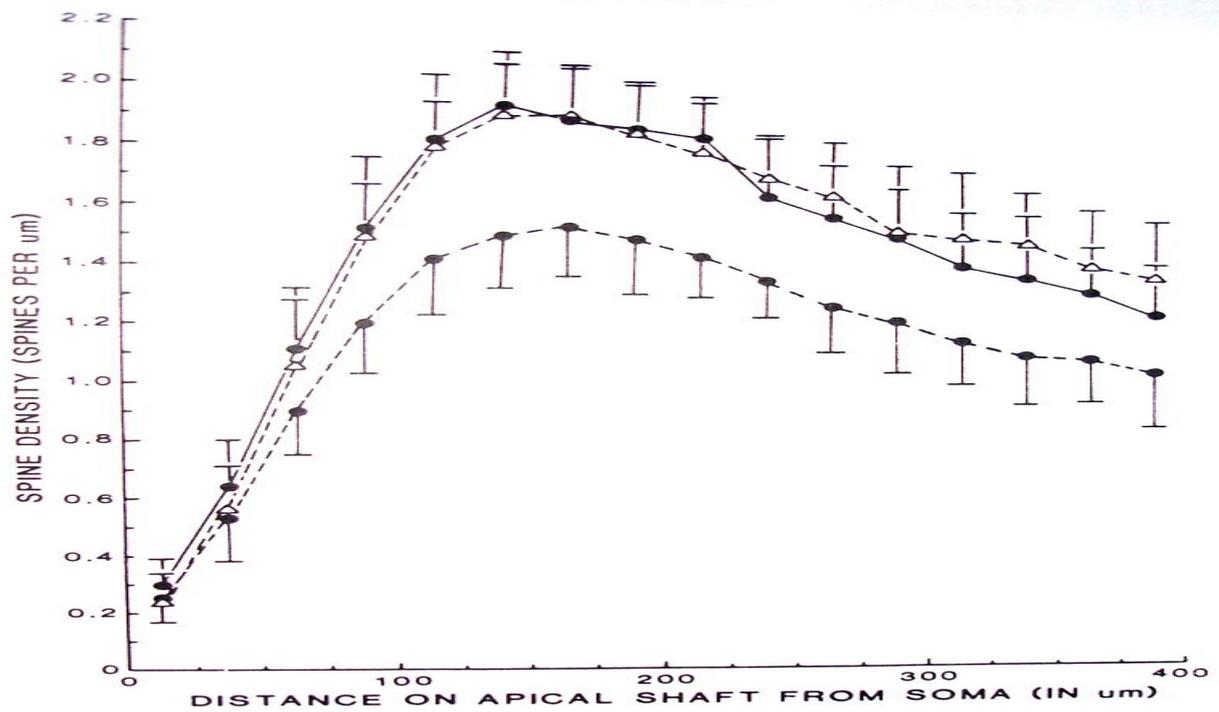
Distribution de la densité des épines dendritiques des dendrites apicales de la couche IIIB, en fonction de la distance entre les dendrites et le soma, dans le cortex somesthésique primaire (SI).

Points et lignes pointillées : cond. 2 (privacion sociale)

Points et lignes pleines : cond. 3 (privacion sociale avec stimulation somesthésique et motrice)

Triangles et lignes pointillées : cond. CR (enrichissement social).

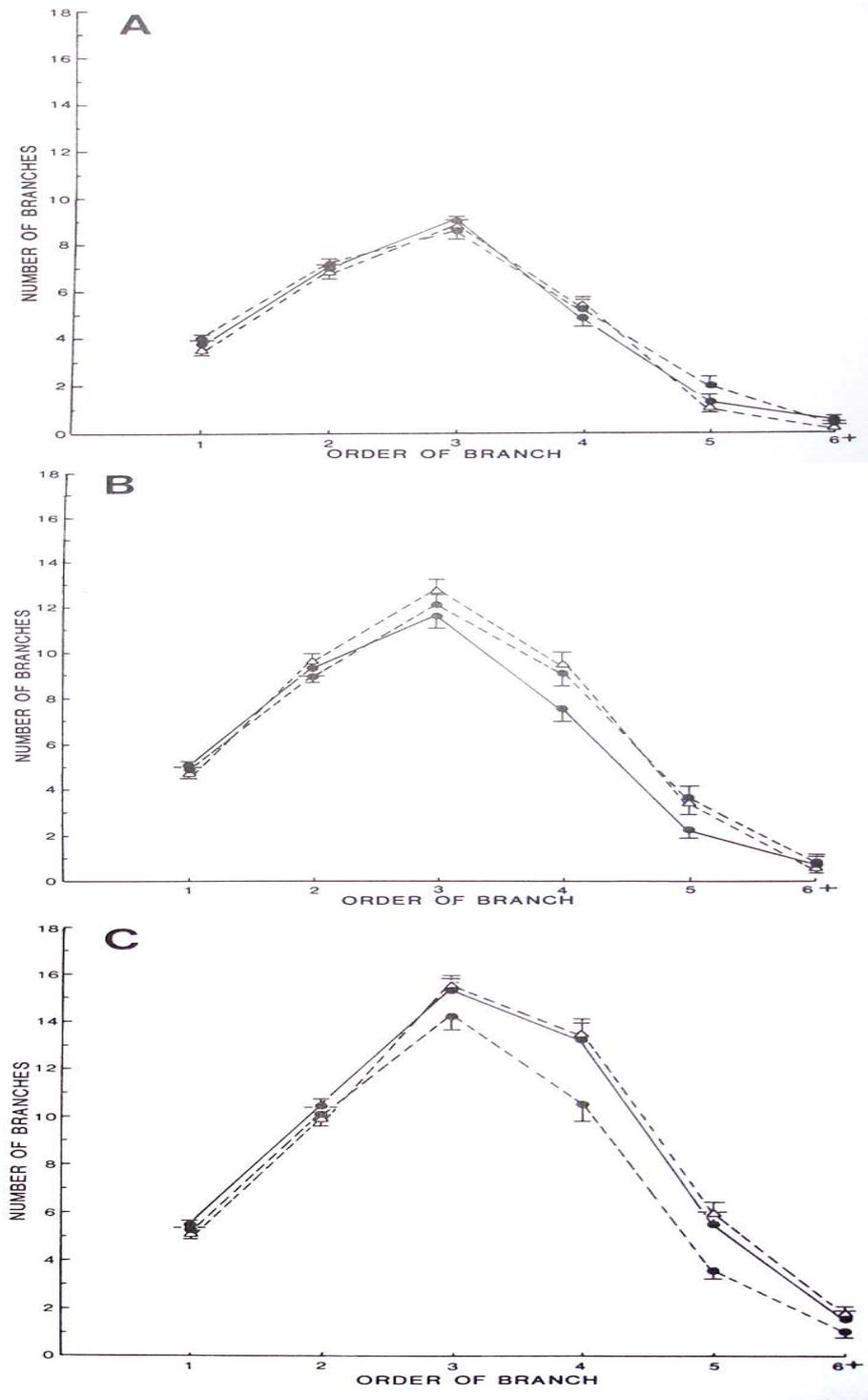
B



Distribution de la densité des épines dendritiques des dendrites apicales de la couche IIIb, en fonction de la distance entre les dendrites et le soma, dans le cortex moteur primaire (MI).

Mêmes légendes que précédemment.

C



Patron de la complexité des branchements des branches dendritiques basales de la couche IIIB.

A. V1 (aire 17, cortex visuel primaire).

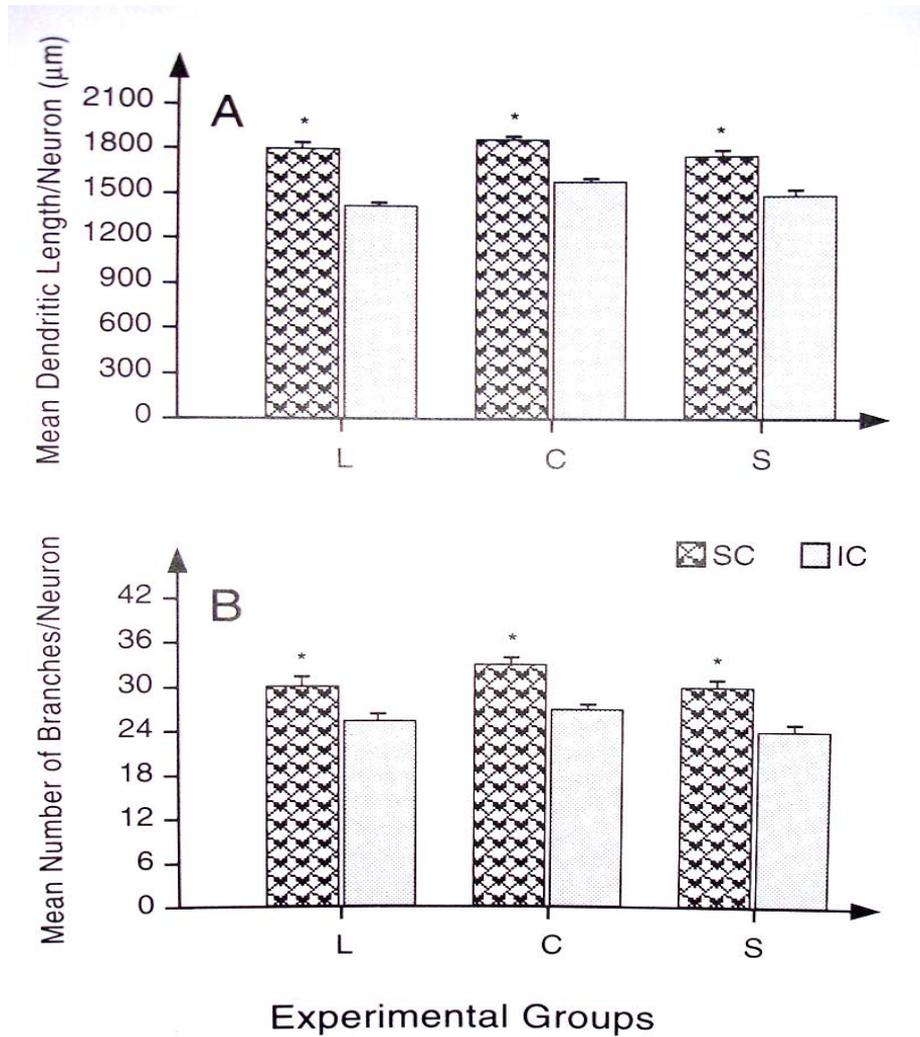
B. SI (cortex somesthésique primaire).

C. MI (cortex moteur primaire).

Mêmes légendes que précédemment.

Figures 41

A



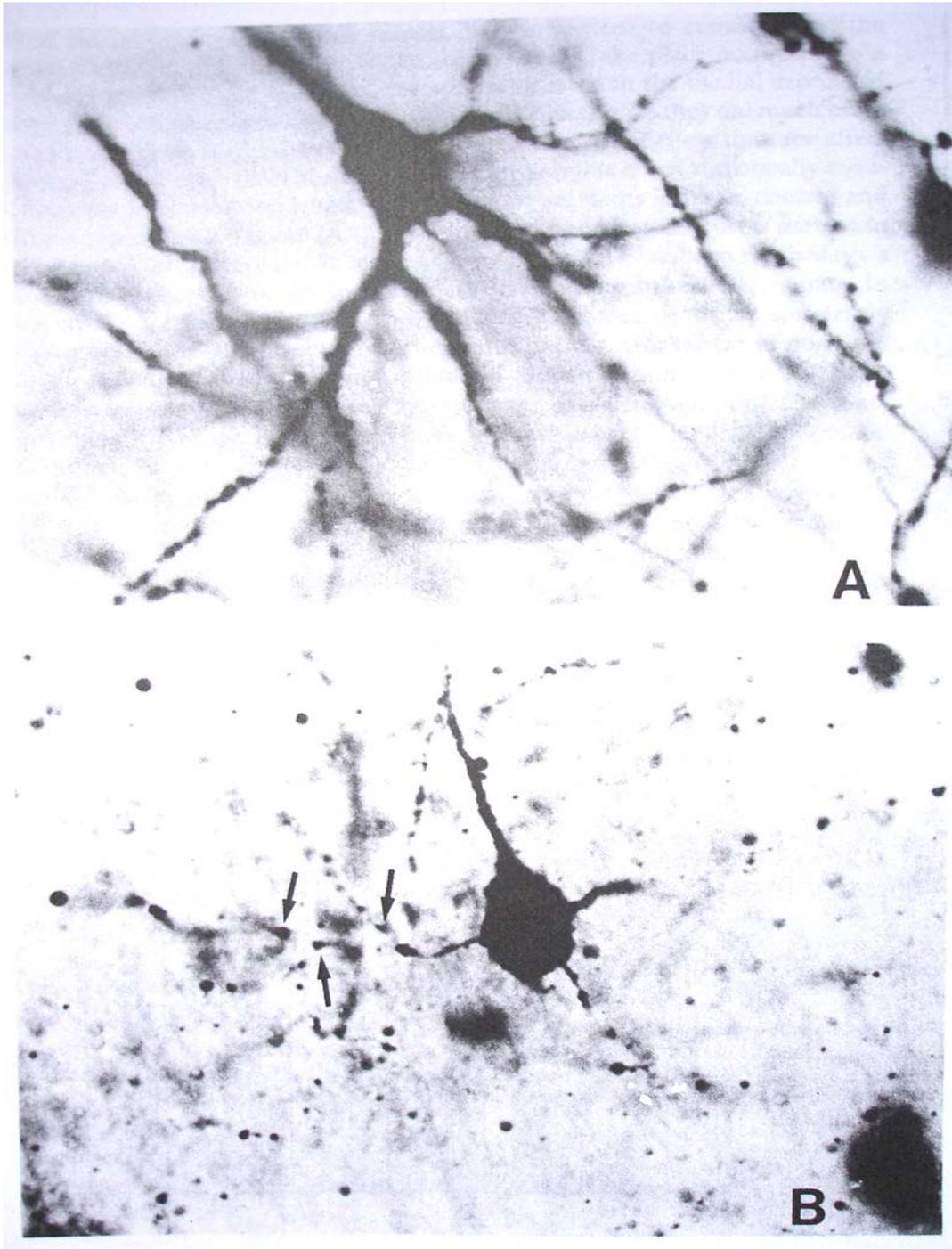
Développement dendritique dans les pyramides motrices.

Les données sont présentées en relation avec les 2 conditions d'environnement (SC et IC), et les 3 niveaux nutritionnels (L : grande portée, C : contrôle, S : petite portée).

A. Longueur dendritique moyenne par neurone.

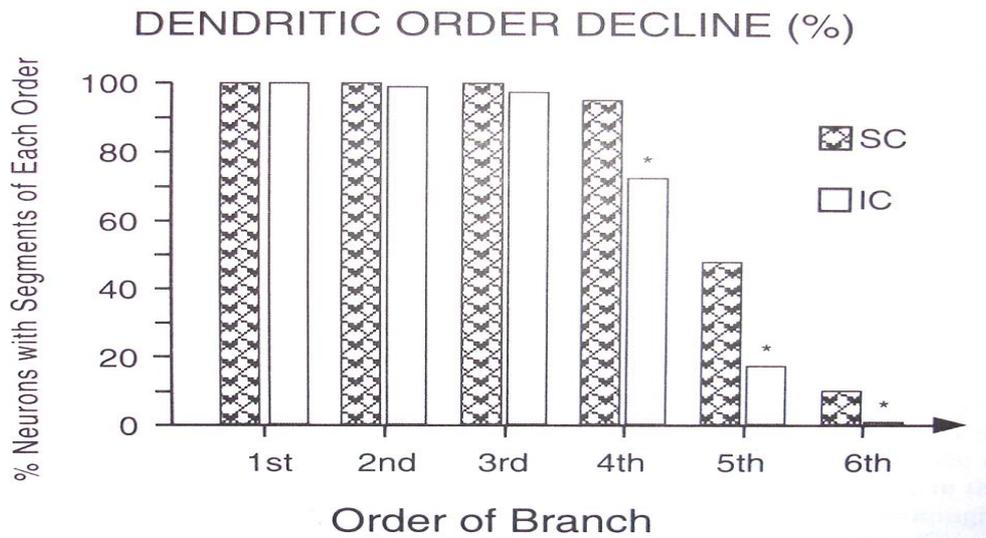
B. Nombre moyen de branches dendritiques par neurone.

B



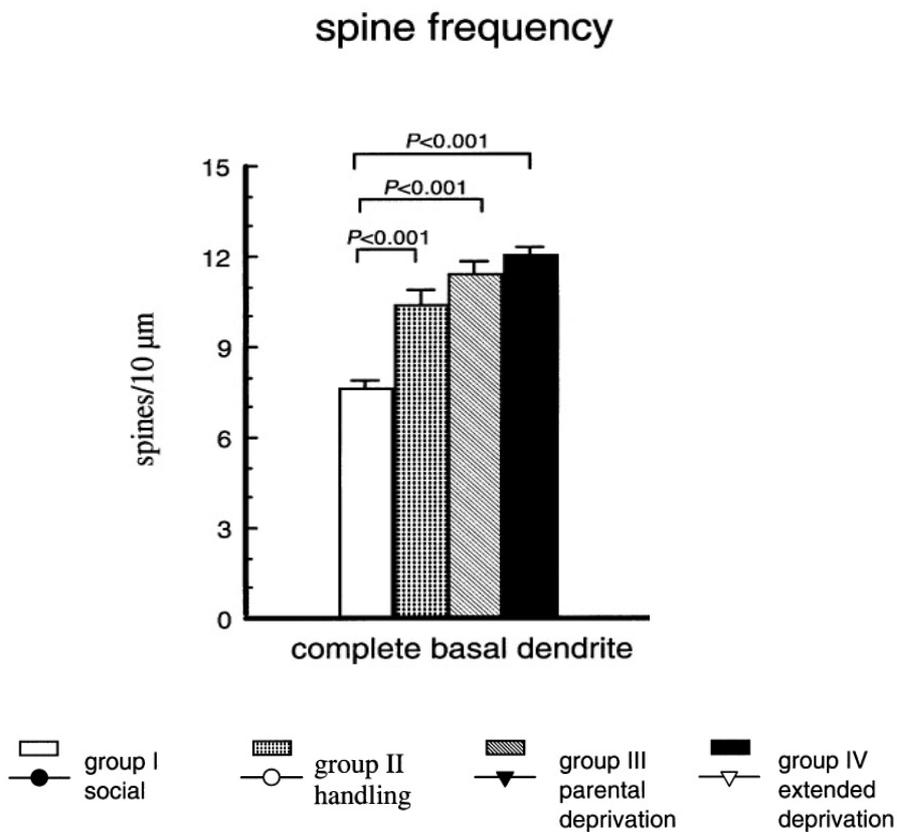
Microphotographies des neurones superficiels du cortex moteur de rats âgés de 18 jours.
A. Neurone hautement développé d'un sujet élevé dans des conditions standard.
B. Neurone extrêmement immature d'un sujet élevé en environnement restreint.

C



Proportion moyenne de neurones ayant des segments de chaque ordre.

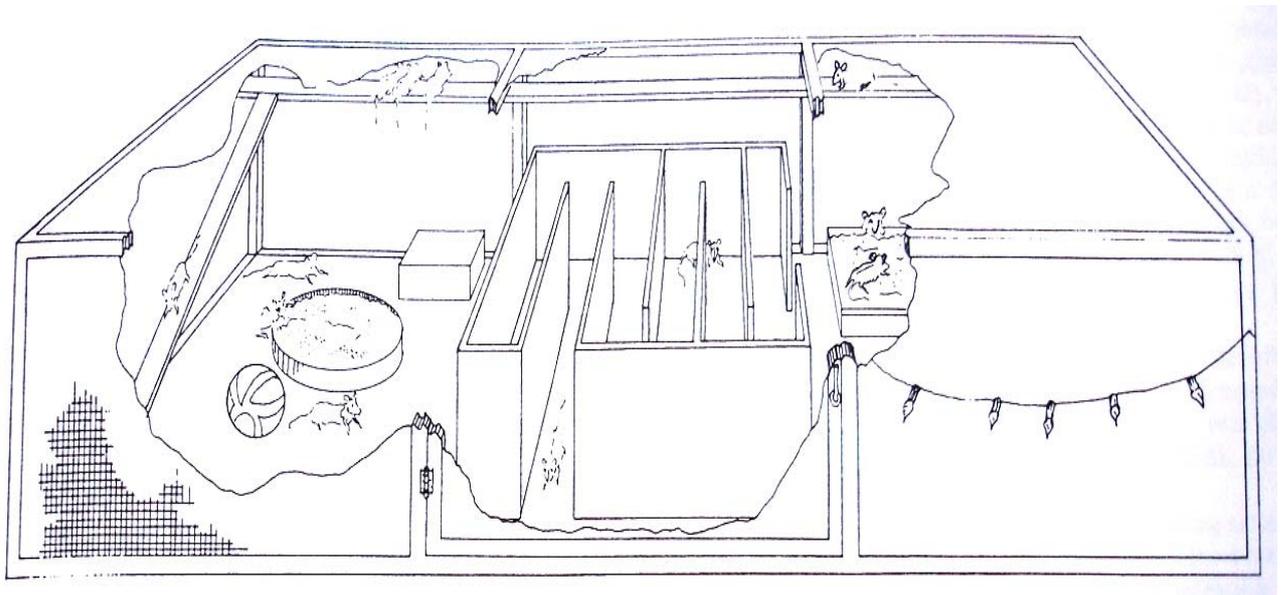
Figure 42



Changements de fréquence d'épines des dendrites basales des cellules pyramidales de la couche III du cortex cingulaire antérieur dorsal en réponse à différentes conditions émotionnelles.

Figures 43

A



Cage enrichie par des facteurs sociaux et sensoriels.

B

MEDIAN AND MEAN TRAINING DAY STEP-DOWN LATENCIES FOR EXPERIMENT 1 RATS FROM THE FOUR REARING GROUPS

Rearing Group	PE-SE	PE-SI	PI-SE	PI-SI
N	10	8	11	7
Median step-down latency (sec)	1.30	1.82	1.05	1.43
Mean step-down latency (sec)	1.64	2.23	1.99	1.07
S.D.	1.04	1.05	2.17	0.76

Moyenne des latences avant le saut de la plate forme, à l'entraînement.

Il n'y a aucune différence entre les animaux ds 4 conditions.

C

MEDIAN AND MEAN RETENTION DAY STEP-DOWN LATENCIES FOR EXPERIMENT 1 RATS FROM THE FOUR REARING GROUPS

Rearing Group	PE-SE	PE-SI	PI-SE	PI-SI
N	10	8	8	5
Median step-down latency (sec)	180.00	97.47	180.00	1.70
Mean step-down latency (sec)	180.00	108.29	180.00	8.29
S.D.	0.00	65.89	0.00	10.91

Rétention moyenne des latences avant le saut, après l'entraînement.

Les animaux des groupes enrichis socialement montrent des rétentions maximales des tâches d'évitement passif, alors que les animaux appauvris socialement montrent de faibles rétentions : l'effet de l'enrichissement social et sensoriel est donc significatif.

D

MEAN NUMBER OF SQUARES ENTERED IN OPEN FIELD TESTING FOR RATS FROM EACH REARING GROUP

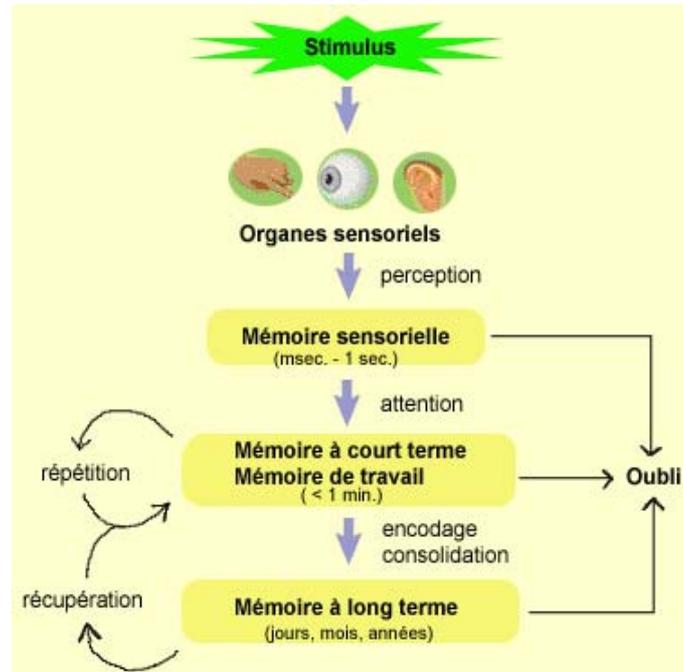
Rearing Group	PE-SE	PE-SI	PI-SE	PI-SI
N	44	28	41	27
Mean squares entered	92.73	91.64	77.61	78.41
S.D.	26.33	23.36	33.61	33.49

Test d'activité en fonction des différentes conditions d'élevage (nombre de carrés explorés par les rats).

Les groupes enrichis sur le plan sensoriel explorent significativement plus que les groupes appauvris.

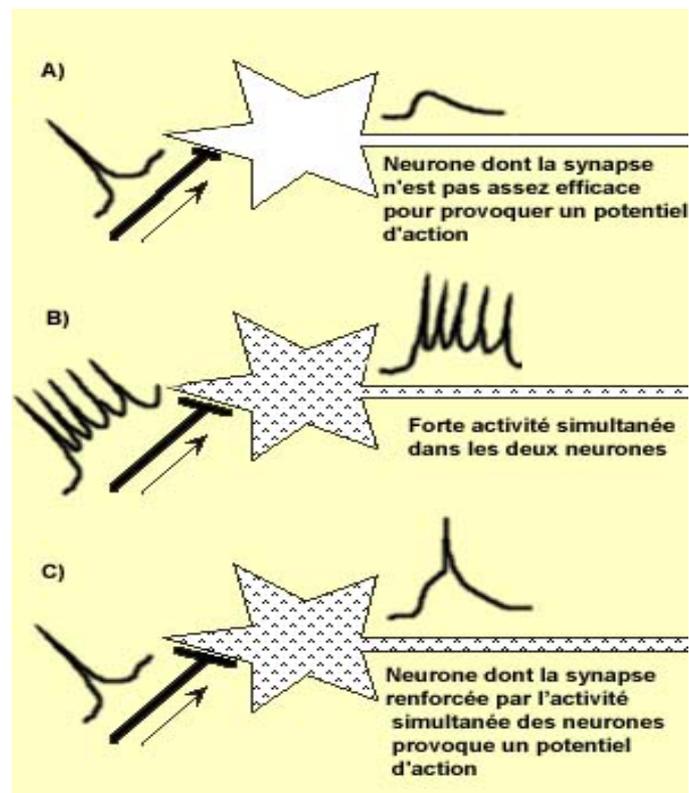
La variable sociale n'est pas significative.

Figure 44
A



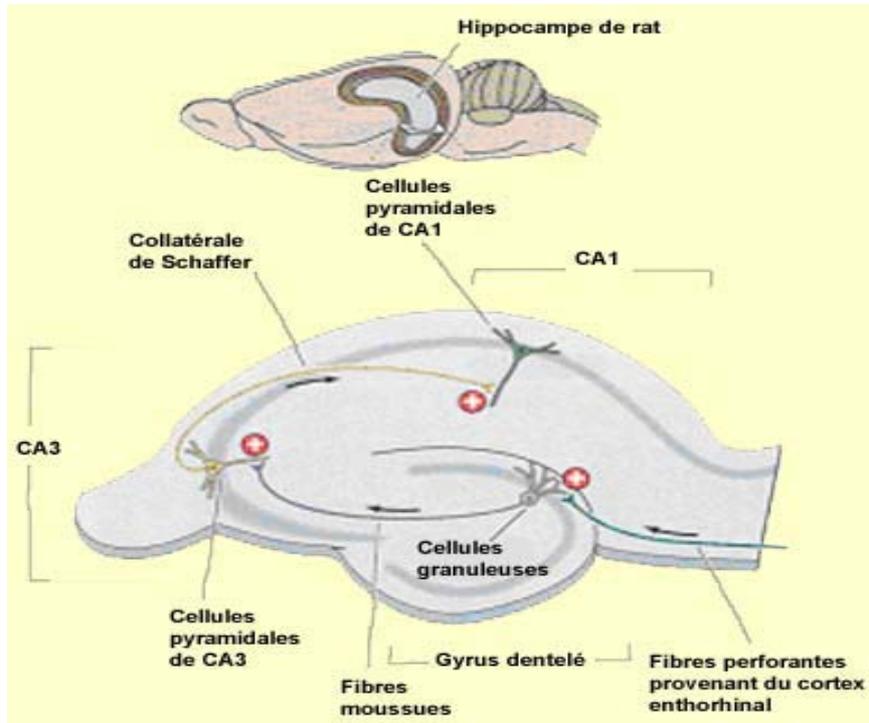
Différents types de mémoire et facteurs d'influence.

B



Renforcement synaptique par activité simultanée des neurones pré et post synaptiques.

C



Boucle trisynaptique de l'hippocampe.

Figure 45

A

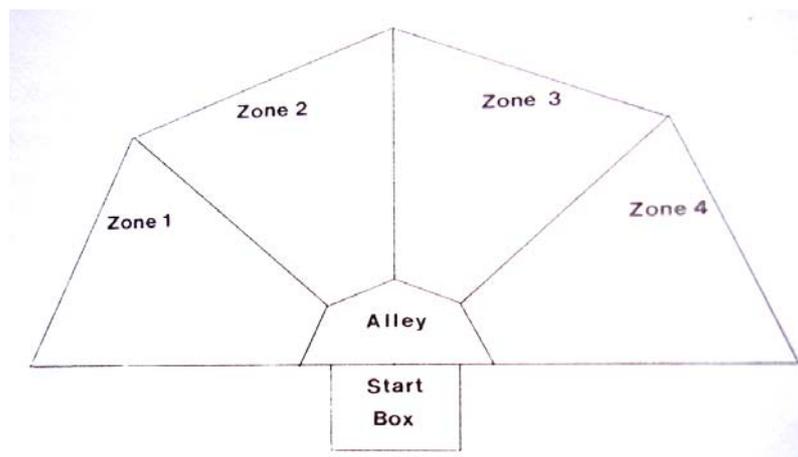


Diagramme de l'aire d'interaction avec les objets.

B

Measure	EC	GC	IC
Locomotion	78.4	91.2	90.7
Investigate arena	63.3	52.8	63.2
Rear up	18.3	13.9	11.5
Groom	6.9	2.0	2.5
Boluses	2.3	3.8	2.8
SB latency (in s)	2.5	1.2	3.6
Time periods in zone			
Zone 1	25.2	26.5	31.5
Zone 2	23.9	15.3	23.1
Zone 3	26.1	25.3	23.2
Zone 4	43.9	32.3	33.2
Alley	22.5	32.1	32.3
Start box	15.4	25.6	21.3
Total zones	157.0	157.1	164.6
Object zones*	88.4	77.9	81.5
SB entries*	7.5	15.8	11.4

Comportements indépendants des objets.

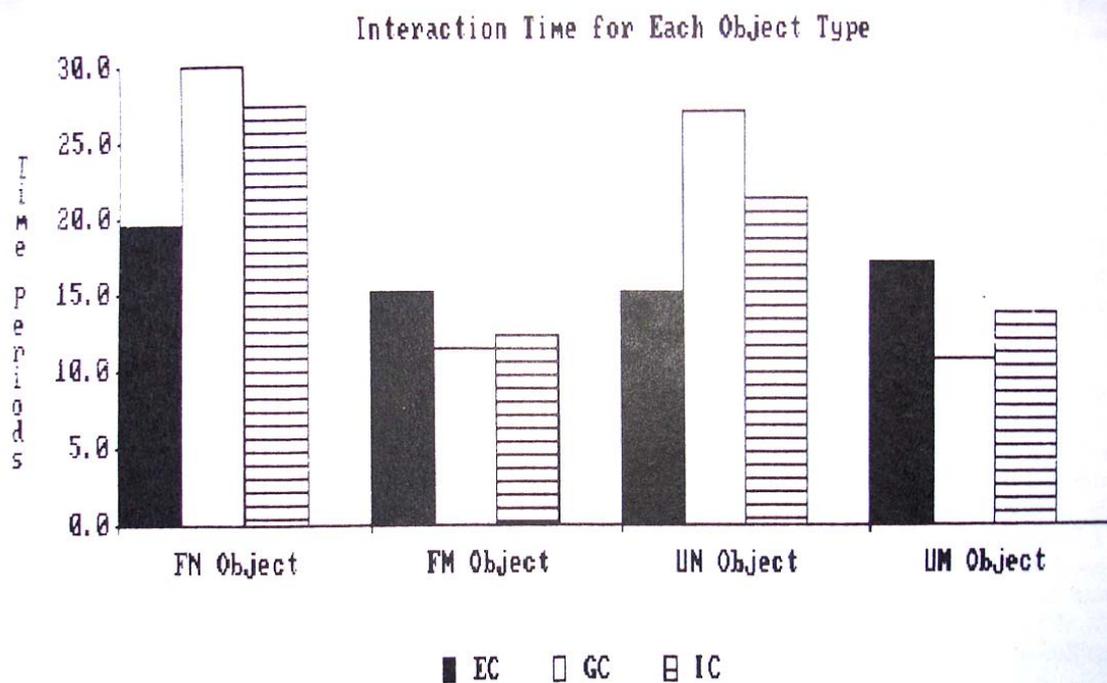
EC: conditions enrichies.

IC : conditions appauvries.

GC : conditions d'élevage en groupe.

SB : start box.

C



Nombre de périodes d'interaction pour chaque type d'objet, par groupe environnemental.

FN : objet familier et non manipulable

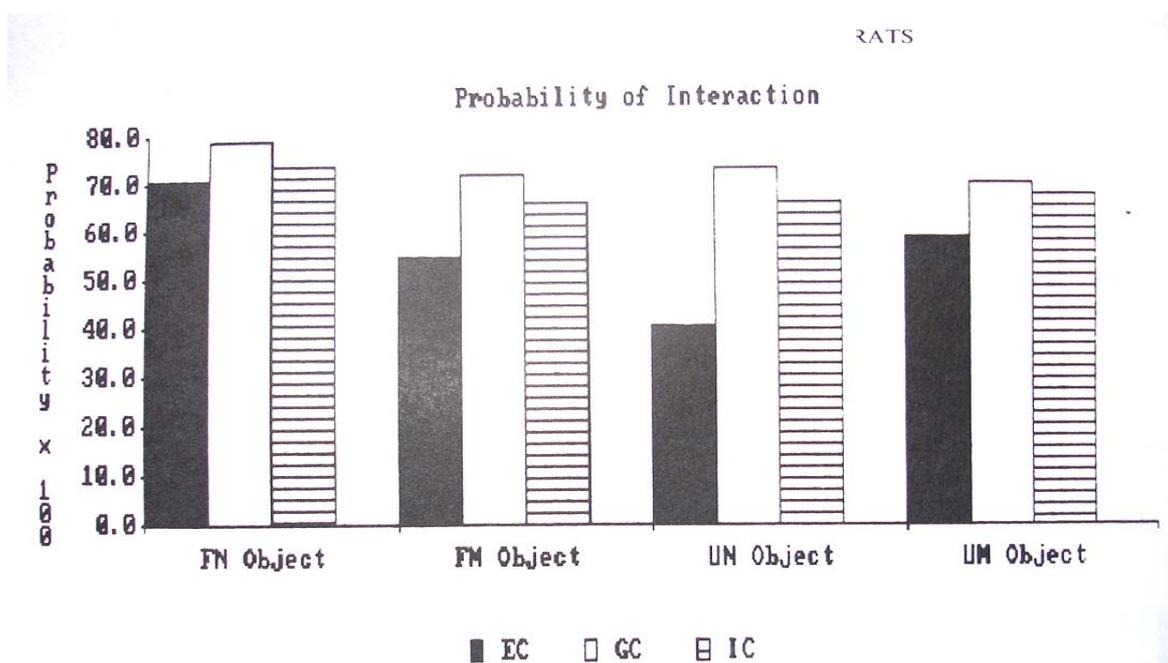
FM : objet familier et manipulable

UN : objet non familier et non manipulable

UM : objet non familier et manipulable

Il n'existe pas d'effet significatif des conditions environnementales sur le temps d'interaction, mais le caractère manipulable de l'objet est un facteur significatif.

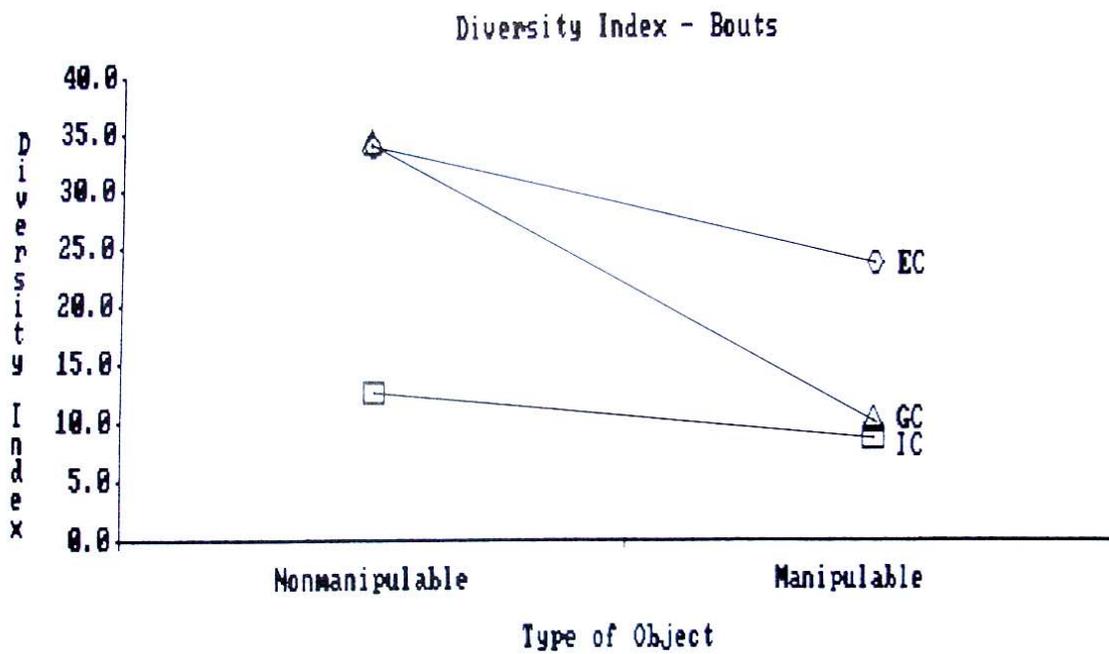
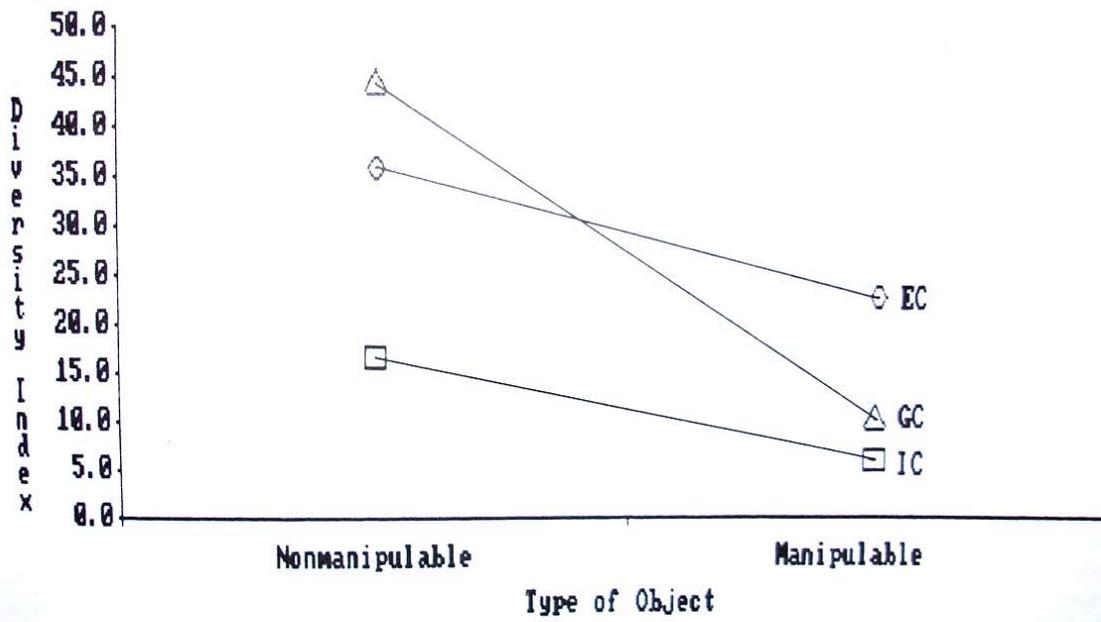
D



Probabilité d'interaction avec chaque type d'objet lorsque le sujet se trouve dans la zone contenant l'objet.

Il y a un effet significatif des conditions environnementales : une fois dans la zone, les sujets EC interagissent moins avec les objets que les IC.

E



Index de diversité pour les objets manipulables et non manipulables, basé sur le temps (en haut) et le nombre de périodes d'interaction (bas).

Bibliographie

1. Hubel, D.H.& Wiesel, T.N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.* **206**, 419-436.
2. Wiesel, T.N.& Hubel, D.H. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J. Neurophysiol.* **26**, 1009-1017.
3. Hubel, D.H., Wiesel, T.N.& Le Vay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Phil.Trans.Soc.Lond.* **278**, 131-163.
4. Issa, N.P., Trachtenberg, J.T., Chapman, B., Zahs, K.R., Stryker, M.P. (1999). The critical period for ocular dominance plasticity in the ferret's visual cortex. *J Neurosci.* **19**, 6965-6978.
5. Shatz, C.J.& Stryker, M.P. (1977). Ocular dominance in layer IV of the cat's visual cortex and the effects of monocular deprivation. *J. Physiol.* **281**, 267-283.
6. Fifkova, E. (1968). Changes in the visual cortex of rats after unilateral deprivation. *Nature* **220**, 379-380.
7. Wiesel, T.N.& Hubel, D.H. (1963). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *J. Neurophysiol.* **26**, 978-993.
8. Guillery, R.W.& Stelzner, D.J. (1970). The differential effects of unilateral lid closure upon the monocular et binocular segments of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *J.Comp.Neurol.* **139**, 413-422.
9. Hickey, T.L., Spear, P.D.& Kratz, K.E. (1977). Quantitative studies of cell size in the cat's dorsal lateral geniculate nucleus following visual deprivation. *J.Comp.Neurol.* **172**, 265-282.
10. Le Vay, S.& Ferster, D. (1977). Relay cell classes in the lateral geniculate nucleus of the cat and the effects of visual deprivation. *J.Comp.Neurol.* **172**, 563-584.
11. Sherman, S.M., Hoffmann, K.P.& Stone, J. (1972). Loss of a specific cell type from the dorsal lateral geniculate nucleus in visually deprived cats. *J.Neurophysiol.* **35**, 532-541.
12. Mitzdorf, U.& Neumann, G. (1980). Effects of monocular deprivation in the lateral geniculate nucleus of the cat: an analysis of evoked potentials. *J.Physiol.* **304**, 221-230.
13. Mitzdorf, U.& Singer, W. (1980). Monocular activation of visual cortex in normal and monocularly deprived cats: an analysis of evoked potentials. *J.Physiol.London* **301**, 203-220.
14. Dews, P.B.& Wiesel, T.N. (1969). Consequences of monocular deprivation on visual behaviour in kittens. *J.Physiol.* **206**, 437-455.
15. Wiesel, T.N.& Hubel, D.H. (1974). Ordered arrangement of orientation columns in monkeys lacking visual experience. *J.Comp.Neurol.* **158**(3), 307-18.
16. Sherman, S.M.& Spear, P.D. (1982). Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. *Physiol.Reviews* **62**, 738-855.
17. Crair, M.C., Gillespie, D.C.& Stryker, M.P. (1998). The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. *Science* **279**, 566-570.
18. White, L.E., Coppola, D.M., Fitzpatrick D. (2001). The contribution of sensory experience to the maturation of orientation selectivity in ferret visual cortex. *Nature* **411**(6841), 1049-52.
19. Singer, W.& Treutter, F. (1976). Receptive-field properties and neuronal connectivity in striate and parastriate cortex of contour-deprived cats. *J.Neurophysiol.* **39**, 613-630.
20. Callaway, E.M.& Katz, L.C. (1991). Effects of binocular deprivation on the development of clustered horizontal connections in cat striate cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.* **88**(3), 745-9.

21. Antonini, A.& Stryker, M.P. (1993). Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science* **260**(5115), 1819-21.
22. Sillito, A.M., Kemp, J.A., Blakemore, C. (1981). The role of GABAergic inhibition in the cortical effects of monocular deprivation. *Nature* **291**(5813), 318-20.
23. Mower, G.D.& Christen, W.G. (1989). Evidence for an enhanced role of GABA inhibition in visual cortical ocular dominance of cats reared with abnormal monocular experience. *Brain.Res.Dev.Brain.Res.* **45**(2), 211-8.
24. Rittenhouse, C.D., Shouval, H.Z., Paradiso, M.A., Bear, M.F. (1999). Monocular deprivation induces homosynaptic long-term depression in visual cortex. *Nature* **397**(6717), 347-50.
25. Hata, Y.& Stryker, M.P. (1994). Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in developing visual cortex. *Science* **265**, 1732-1735.
26. Shaw, C.& Cynader, M. (1984). Disruption of cortical activity prevents ocular dominance changes in monocularly deprived kittens. *Nature* **308**, 731-734.
27. Blais, B.S., Shouval, H.Z., Cooper, L.N. (1999). The role of presynaptic activity in monocular deprivation: comparison of homosynaptic and heterosynaptic mechanisms. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* **96**(3), 1083-7.
28. Hubel, D.H.& Wiesel, T.N. (1974). Ordered arrangement of orientation columns in monkeys lacking visual experience. *J.Comp.Neurol.* **158**(3), 307-18.
29. Kind, P.C., Mitchell, D.E., Ahmed, B., Blakemore, C., Bonhoeffer, T., Sengpiel, F. (2002). Correlated binocular activity guides recovery from monocular deprivation. *Nature* **416**(6879), 430-3.
30. Cabelli, R.J., Hohn, A., Shatz, C.J. (1995). Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. *Science* **267**(5204), 1662-6.
31. Bienenstock, E.L., Cooper, L.N., Munro, P.W. (1982). Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J.Neurosci.* **2**(1), 32-48.
32. Site internet Le cerveau à tous les niveaux.
33. Hensch, T.K. (2004). Critical period regulation. *Annu.Rev.Neurosci.* **27**, 549-79.
34. Gu, Q.A., Bear, M.F., Singer, W. (1989). Blockade of NMDA-receptors prevents ocularity changes in kitten visual cortex after reversed monocular deprivation. *Brain.Res.Dev.Brain.Res.* **47**(2), 281-8.
35. Roberts, E.B., Meredith, M.A., Ramoa, A.S. (1998). Suppression of NMDA receptor function using antisense DNA block ocular dominance plasticity while preserving visual responses. *J.Neurophysiol.* **80**(3), 1021-32.
36. Ramoa, A.S., Mower, A.F., Liao, D., Jafri, S.I. (2001). Suppression of cortical NMDA receptor function prevents development of orientation selectivity in the primary visual cortex. *J.Neurosci.* **21**(12), 4299-309.
37. Carmignoto, G.& Vicini, S. (1992). Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex. *Science* **258**, 1007-1011.
38. Reid, S.N., Daw, N.W., Gregory, D.S., Flavín, H. (1996). cAMP levels increased by activation of metabotropic glutamate receptors correlate with visual plasticity. *J.Neurosci.* **16**(23), 7619-26.
39. Nucci, C., Piccirilli, S., Nistico, R., Morrone, L.A., Cerulli, L., Bagetta, G. (2003). Apoptosis in the mechanisms of neuronal plasticity in the developing visual system. *Eur.J.Ophtal.* **13**, S36-S43.
40. Hensch, T.K., Fagiolini, M., Mataga, N., Stryker, M.P., Baekkeskov, S., Kash, S.F. (1998). Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science* **282**, 1504-1507.
41. Iwai, Y., Fagiolini, M., Obata, K., Hensch, T.K. (2003). Rapid critical period induction by tonic inhibition in visual cortex. *J.Neurosci.* **23**(17), 6695-702.
42. Fagiolini, M.& Hensch, T.K. (2000). Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature* **404**(6774), 183-6.

43. Berardi, N., Pizzorusso, T., Ratto, G.M., Maffei, L. (2003). Molecular basis of plasticity in the visual cortex. *Trends Neurosci.* **26**(7), 369-78.
44. Hata, Y., Ohshima, M., Ichisaka, S., Wakita, M., Fukuda, M., Tsumoto T. (2000). Brain-derived neurotrophic factor expands ocular dominance columns in visual cortex in monocularly deprived and nondeprived kittens but does not in adult cats. *J.Neurosci.* **20**(3), RC57.
45. Maffei, L. (2002). Plasticity in the visual system: role of neurotrophins and electrical activity. *Arch.Ital.Biol.* **140**(4), 341-6.
46. Shatz, C.J. (1996). Emergence of order in visual system development. *J.Physiol.Paris* **90**(3-4), 141-50.
47. Penn, A.A., Riquelme, P.A., Feller, M.B., Shatz, C.J. (1998). Competition in retinogeniculate patterning driven by spontaneous activity. *Science* **279**(5359), 2108-12.
48. Lund, J.S. (2002). Specificity and non-specificity of synaptic connections within mammalian visual cortex. *J.Neurocytol.* **31**(3-5), 203-9.
49. Bear, M.F.& Singer, W. (1986). Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature* **320**, 172-176.
50. Frégnac, Y.& Imbert, M. (1977). Early development of visual cortical cells in normal and dark-reared kittens: relationship between orientation selectivity and ocular dominance. *J.Physiol.* **278**, 27-44.
51. Mower GD, Berry D, Burchfiel JL, Duffy FH. (1981). Comparison of the effects of dark rearing and binocular suture on development and plasticity of cat visual cortex. *Brain Res.* **220**(2), 255-67.
52. Cynader, M.& Mitchell, D.E. (1980). Prolonged sensitivity to monocular deprivation in dark-reared cats. *J.Neurophysiol.* **43**(4), 1026-40.
53. Tian, N.& Copenhagen, D.R. (2001). Visual deprivation alters development of synaptic function in inner retina after eye opening. *Neuron* **32**, 439-449.
54. Tian, N.& Copenhagen, D.R. (2003). Visual stimulation is required for refinement of ON and OFF pathways in postnatal retina. *Neuron* **39**(1), 85-96.
55. Tian, N.& Vistamehr, S. (2004). Light deprivation suppresses the light response of inner retina in both young and adult mouse. *Visual Neurosci.* **21**, 23-37.
56. Harris, L.R.& Cynader, M. (1981). The eye movements of the dark-reared cat. *Exp.Brain Res.* **44**(1), 41-56.
57. Quick, M.W., Tigges, M., Gammon, J.A., Boothe, R.G. (1989). Early abnormal visual experience induces strabismus in infant monkeys. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* **30**(5), 1012-7.
58. McMullen, C.A., Andrade, F.H., Stahl, J.S. (2004). Functional and genomic changes in the mouse ocular motor system in response to light deprivation from birth. *J.Neurosci.* **24**(1), 161-9.
59. Cheng, G., Mustari, M.J., Khanna, S., Porter, J.D. (2003). Comprehensive evaluation of the extraocular muscle critical period by expression profiling in the dark-reared rat and monocularly deprived monkey. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* **44**(9), 3842-55.
60. Brueckner, J.K.& Porter, J.D. (1998). Visual system maldevelopment disrupts extraocular muscle-specific myosin expression. *J.Appl.Physiol.* **85**(2), 584-92.
61. Tusa, R.J., Mustari, M.J., Burrows, A.F., Fuchs, A.F. (2001). Gaze-stabilizing deficits and latent nystagmus in monkeys with brief, early-onset visual deprivation: eye movement recordings. *J.Neurophysiol.* **86**(2), 651-61.
62. Argandona, E.G.& Lafuente, J.V. (2000). Influence of visual experience deprivation on the postnatal development of the microvascular bed in layer IV of the rat visual cortex. *Brain Res.* **855**(1), 137-42.
63. Mower, G.D. (1991). The effect of dark rearing on the time course of the critical period in cat visual cortex. *Brain Res.Dev.Brain Res.* **58**(2), 151-8.

64. Mower, G.D., Caplan, C.J., Christen, W.G., Duffy, F.H. (1985). Dark rearing prolongs physiological but not anatomical plasticity of the cat visual cortex. *J.Comp.Neurol.* **235**(4), 448-66.
65. Crabtree, J.W.& Riesen, A.H. (1979). Effects of the duration of dark rearing on visually guided behavior in the kitten. *Dev.Psychobiol.* **12**(4), 291-303.
66. Kaye, M., Mitchell, D.E., Cynader, M. (1981). Depth perception, eye alignment and cortical ocular dominance of dark-related cats. *Brain Res.* **254**(1), 37-53.
67. Nedivi, E., Wu, G.Y., Cline, H.T. (1998). Promotion of dendritic growth by CPG15, an activity-induced signaling molecule. *Science* **281**(5384), 1863-6.
68. Lee, W.C., Nedivi, E. (2002). Extended plasticity of visual cortex in dark-reared animals may result from prolonged expression of cpg15-like genes. *J.Neurosci.* **22**(5), 1807-15.
69. Fox, K., Daw, N., Sato, H., Czepita, D. (1991). Dark-rearing delays the loss of NMDA-receptor function in kitten visual cortex. *Nature* **350**(6316), 342-4.
70. Yang, C.B., Zheng, Y.T., Li, G.Y., Mower, G.D. (2002). Identification of Munc13-3 as a candidate gene for critical-period neuroplasticity in visual cortex. *J.Neurosci.* **22**(19), 8614-8.
71. Gianfranceschi, L., Siciliano, R., Walls, J., Morales, B., Kirkwood, A., Huang, Z.J., Tonegawa, S., Maffei, L. (2003). Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* **100**(21), 12486-91.
72. Morales, B., Choi, S.Y.& Kirkwood, A. (2002). Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J.Neurosci.* **22**(18), 8084-90.
73. Cotrufo, T., Viegi, A., Berardi, N., Bozzi, Y., Mascia, L., Maffei, L. (2003). Effects of neurotrophins on synaptic protein expression in the visual cortex of dark-reared rats. *J.Neurosci.* **23**(9), 3566-71.
74. Dupont, E., Canu, M.H.& Falempin, M. (2003). A 14-day period of hindpaw sensory deprivation enhances the responsiveness of rat cortical neurons. *Neuroscience* **121**(2), 433-9.
75. Simons, D.J.& Land, P.W. (1987). Early experience of tactile stimulation influences organization of somatic sensory cortex. *Nature* **326**(6114), 694-7.
76. Lebedev, M.A., Mirabella, G., Erchova, I., Diamond, M.E. (2000). Experience-dependent plasticity of rat barrel cortex: redistribution of activity across barrel-columns. *Cereb.Cortex.* **10**(1), 23-31.
77. Erchova, I.A., Petersen, R.S., Diamond, M.E. (2003). Effect of developmental sensory and motor deprivation on the functional organization of adult rat somatosensory cortex. *Brain Res.Bull.* **60**(4), 373-86.
78. Lendvai, B., Stern, E.A., Chen, B., Svoboda, K. (2000). Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo. *Nature* **404**(6780), 876-81.
79. Schierloh, A., Eder, M., Zieglgansberger, W., Dodt, H.U. (2003). Sensory deprivation changes the pattern of synaptic connectivity in rat barrel cortex. *Neuroreport.* **14**(14), 1787-91.
80. Rema, V., Armstrong-James, M., Ebner, F.F. (2003). Experience-dependent plasticity is impaired in adult rat barrel cortex after whiskers are unused in early postnatal life. *J.Neurosci.* **23**(1), 358-66.
81. Diamond, M.E., Huang, W., Ebner, F.F. (1994). Laminar comparison of somatosensory cortical plasticity. *Science* **265**(5180):1885-8.
82. Jablonska, B., Gierdalski, M., Siucinska, E., Skangiel-Kramska, J., Kossut, M. (1995). Partial blocking of NMDA receptors restricts plastic changes in adult mouse barrel cortex. *Behav.Brain Res.* **66**(1-2), 207-216.
83. Bryan, G.K.& Riesen, A.H. (1989). Deprived somatosensory-motor experience in stump-tailed monkey neocortex: dendritic spine density and dendritic branching of layer IIIB pyramidal cells. *J.Comp.Neurol.* **286**(2), 208-17.

84. Veas, A.M., Micheva, K.D., Beaulieu, C., Descarries, L. (1998). Increased number and size of dendritic spines in ipsilateral barrel field cortex following unilateral whisker trimming in postnatal rat. *J.Comp.Neurol.* **400**(1), 110-24.
85. Stern, E.A., Maravall, M., Svoboda, K. (2001). Rapid development and plasticity of layer 2/3 maps in rat barrel cortex in vivo. *Neuron* **31**(2), 305-15.
86. Maravall M, Koh IY, Lindquist WB, Svoboda K. (2004). Experience-dependent changes in basal dendritic branching of layer 2/3 pyramidal neurons during a critical period for developmental plasticity in rat barrel cortex. *Cereb.Cortex.* **14**(6), 655-64.
87. Micheva, K.D., Beaulieu, C. (1995). An anatomical substrate for experience-dependent plasticity of the rat barrel field cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* **92**(25), 11834-8.
88. Sadaka, Y., Weinfeld, E., Lev, D.L., White, E.L. (2003). Changes in mouse barrel synapses consequent to sensory deprivation from birth. *J.Comp.Neurol.* **457**(1), 75-86.
89. Carvell, G.E., Simons, D.J. (1996). Abnormal tactile experience early in life disrupts active touch. *J.Neurosci.* **16**(8), 2750-7.
90. Volgyi, B., Farkas, T., Toldi, J. (1993). Compensation of a sensory deficit inflicted upon newborn and adult animals. A behavioural study. *Neuroreport.* **4**(6), 827-9.
91. Shetty, P., Shoykhet, M., Simons, D.J. (2003). Whisker plucking alters responses of rat trigeminal ganglion neurons. *Somatosens.Mot.Res.* **20**(3-4), 233-8.
92. Finnerty, G.T., Roberts, L.S.E.& Connors, B.W. (1999). Sensory experience modifies the short-term dynamics of neocortical synapses. *Nature* **400**, 367-371.
93. Wallace, H., Glazewski, S., Liming, K., Fox, K. (2001). The role of cortical activity in experience-dependent potentiation and depression of sensory responses in rat barrel cortex. *J.Neurosci.* **21**(11), 3881-94.
94. Fox, K., Glazewski, S., Chen, C.M., Silva, A., Li, X. (1996). Mechanisms underlying experience-dependent potentiation and depression of vibrissae responses in barrel cortex. *J.Physiol.Paris.* **90**(3-4), 263-9.
95. Allen, C.B., Celikel, T., Feldman, D.E. (2003). Long-term depression induced by sensory deprivation during cortical map plasticity in vivo. *Nat.Neurosci.* **6**(3):291-9.
96. Mierau, S.B., Meredith, R.M., Upton, A.L., Paulsen, O. (2004). Dissociation of experience-dependent and -independent changes in excitatory synaptic transmission during development of barrel cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* **101**(43), 15518-23.
97. Patra, R.C., Blue, M.E., Johnston, M.V., Bressler, J., Wilson, M.A. (2004). Activity-dependent expression of Egr1 mRNA in somatosensory cortex of developing rats. *J Neurosci Res.* **78**(2), 235-44.
98. Glazewski, S., Chen, C.M., Silva, A.& Fox, K. (1996). Requirement for α -CaMKII in experience-dependent plasticity of the barrel cortex. *Science* **272**, 421-423.
99. Fox K. (2002). Anatomical pathways and molecular mechanisms for plasticity in the barrel cortex. *Neuroscience* **111**(4), 799-814.
100. Emmorey, K., Allen, J.S., Bruss, J., Schenker, N., Damasio, H. (2003). A morphometric analysis of auditory brain regions in congenitally deaf adults. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* **100**(17):10049-54.
101. Friauf, E., Lohmann, C. (1999). Development of auditory brainstem circuitry. Activity-dependent and activity-independent processes. *Cell.Tissue Res.* **297**(2), 187-95.
102. DeBello, W.M., Feldman, D.E., Knudsen, E.I. (2001). Adaptive axonal remodeling in the midbrain auditory space map. *J.Neurosci.* **21**(9), 3161-74.
103. Miller, G.L& Knudsen, E.I. (2003). Adaptive plasticity in the auditory thalamus of juvenile barn owls. *J.Neurosci.* **23**(3), 1059-65.
104. Wolf, A. (1943). The dynamics of the selective inhibition of specific functions in neurosis. *Psychosomatic medicine* **5**, 27-38.
105. Lorenz, K. (1884). *Les fondements de l'éthologie*. Flammarion, Paris.

106. Scott, J.P.& Marston, M.V. (1950). Critical periods affecting the development of normal and mal-adjustive social behavior of puppies. *J.Genet.Psychol.* **77**, 25-60.
107. Melzack, R.& Scott, T. (1957). The effects of early experience on the response to pain. *J.Comp.Physiol.Psychol.* **50**, 155-61.
108. Scott, J.P.& Fuller, J.L. (1965). Dog behavior: the genetic basis. University of Chicago press. pp. 434.
109. Fox, K. (1992). A critical period for experience-dependent synaptic plasticity in rat barrel cortex. *J.Neurosci.* **12**(5), 1826-38.
110. Erisir, A.& Harris, J.L. (2003). Decline of the critical period of visual plasticity is concurrent with the reduction of NR2B subunit of the synaptic NMDA receptor in layer 4. *J.Neurosci.* **23**(12), 5208-18.
111. Bear, M.F., Kleinschmidt, A., Gu, Q.A., Singer, W. (1990). Disruption of experience-dependent synaptic modifications in striate cortex by infusion of an NMDA receptor antagonist. *J.Neurosci.* **10**, 909-925.
112. Huang, Z.J., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti, V., Morales, B., Bear, M.F., Maffei, L., Tonegawa, S. (1999). BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell.* **98**(6), 739-55.
113. Rosenzweig, M.R.& Bennett, E.L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav.Brain.Res.* **78**(1), 57-65.
114. Cynader, M., Timney, B.N.& Mitchell, D.E. (1980). Period of susceptibility of kitten visual cortex to the effects of monocular deprivation extends beyond six months of age. *Brain Res.* **191**(2), 545-550.
115. Rosenzweig, M.R. (2003). Effects of differential experience on the brain and behavior. *Dev.Neuropsychol.* **24**(2-3), 523-40.
116. Kirkwood, A., Lee, H.K.& Bear, M.F.. Co-regulation of long-term potentiation and experience-dependent synaptic plasticity in visual cortex by age and experience. *Nature* **375**(6529), 328-31.
117. Crair, M.C.& Malenka, R.C. (1995). A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature* **375**, 325-328.
118. Caleo, M.& Maffei, L. (2002). Neurotrophins and plasticity in the visual cortex. *Neuroscientist.* **8**(1), 52-61.
119. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L. (2002). Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* **298**(5596), 1248-51.
120. Van Praag, H., Kempermann, G.& Gage, F.H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neurosci.* **1**, 191-198.
121. Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., Hebert, M., Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res.* **153**(3), 563-76.
122. Diamond, M.C., Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., Lindner, B.& Lyon, L. (1972). Effects of environmental enrichment and impoverishment on rat cerebral cortex. *J.Neurobiol.* **3**(1), 47-64.
123. Diamond, M.C., Ingham, C.A., Johnson, R.E., Bennett, E.L., Rosenzweig, M.R. (1976). Effects of environment on morphology of rat cerebral cortex and hippocampus. *J.Neurobiol.* **7**(1), 75-85.
124. Diamond, M.C., Greer, E.R., York, A., Lewis, D., Barton, T., Lin J. (1987). Rat cortical morphology following crowded-enriched living conditions. *Exp.Neurol.* **96**(2), 241-7.
125. Rosenzweig, M.R., Krech, D.& Bennett, E.L. (1962). Effects of environmental complexity and training on brain anatomy and cholinesterase in rat. *Fed.Proc.* **21**, 358.
126. Rosenzweig, M.R.& Bennett, E.L. (1969). Effects of differential environments on brain weights and enzyme activities in gerbils, rats and mice. *Dev.Psychobiol.* **2**(2), 87-95.

127. Walsh, R.N. (1981). Effects of environmental complexity and deprivation on brain anatomy and histology: a review. *Int.J.Neurosci.* **12**, 33-51.
128. Davies, C.A.& Katz, H.B. (1983). The comparative effects of early-life undernutrition and subsequent differential environments on the dendritic branching of pyramidal cells in rat visual cortex. *J.Comp.Neurol.* **218**(3), 345-50.
129. Krebs, J.R., Sherry, D.F., Healy, S.D., Perry, V.H., Vaccarino, A.L. (1989). Hippocampal specialization of food-storing birds. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* **86**(4), 1388-92.
130. Diamond, M.C., Krech, D.& Rosenzweig, M.R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *J.Comp.Neurol.* **123**, 111-20.
131. Walsh, R.N., Budtz-Olsen, O.E., Penny, J.E.& Cummins, R.A. (1969). The effects of environmental complexity on the histology of the rat hippocampus. *J.Comp.Neurol.* **137**, 361-366.
132. Diamond, M.C. (1967). Extensive cortical depth measures and neuron size increases in the cortex of environmentally enriched rats. *J.Comp.Neurol.* **131**, 357-364.
133. Floeter, M.K.& Greenough, W.T. (1979). Cerebellar plasticity: modification of Purkinje cell structure by differential rearing in monkeys. *Science* **206**(4415), 227-9.
134. Walsh, R.N.& Cummins, R.A. (1979). Changes in hippocampal neuronal nuclei in response to environmental stimulation. *Int.J.Neurosci.* **9**(4), 209-12.
135. Katz, L.C.& Shatz, C.J. (1996). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* **274**, 1133-1138.
136. Holloway, R.L.Jr (1966). Dendritic branching: some preliminary results of training and complexity in rat visual cortex. *Brain Res.* **2**(4), 393-6.
137. Volkmar, F.R.& Greenough, W.T. (1972). Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science.* **176**(42), 1445-7.
138. Greenough, W.T., Volkmar, F.R., Juraska, J.M. (1973). Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. *Exp.Neurol.* **41**(2), 371-8.
139. Jarvinen, M.K., Morrow-Tesch, J., McGlone, J.J., Powley, T.L. (1998). Effects of diverse developmental environments on neuronal morphology in domestic pigs (*Sus scrofa*). *Brain Res.Dev.Brain Res.* **107**(1), 21-31.
140. Pascual, R., Fernandez, V., Ruiz, S., Kuljis, R.O. (1993). Environmental deprivation delays the maturation of motor pyramids during the early postnatal period. *Early Hum.Dev.* **33**(2), 145-55.
141. Helmeke, C., Poeggel, G., Braun, K. (2001). Differential emotional experience induces elevated spine densities on basal dendrites of pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex of *Octodon degus*. *Neuroscience.* **104**(4), 927-31.
142. Bartesaghi, R.& Serrai, A. (2001). Effects of early environment on granule cell morphology in the dentate gyrus of the guinea-pig. *Neuroscience* **102**(1), 87-100.
143. Bartesaghi, R.& Severi, S. (2002). Effects of early environment on field CA3a pyramidal neuron morphology in the guinea-pig. *Neuroscience* **110**(3), 475-88.
144. Bartesaghi, R., Severi, S.& Guidi, S. (2003). Effects of early environment on pyramidal neuron morphology in field CA1 of the guinea-pig. *Neuroscience* **116**(3), 715-32.
145. Faherty, C.J., Kerley, D., Smeyne, R.J. (2003). A Golgi-Cox morphological analysis of neuronal changes induced by environmental enrichment. *Brain Res.Dev.Brain Res.* **141**(1-2), 55-61.
146. Globus, A., Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., Diamond, M.C. (1973). Effects of differential experience on dendritic spine counts in rat cerebral cortex. *J.Comp.Physiol.Psychol.* **82**(2), 175-81.

147. Turner, C.A., Lewis, M.H., King, M.A. (2003). Environmental enrichment: effects on stereotyped behavior and dendritic morphology. *Dev.Psychobiol.* **43**(1), 20-7.
148. West, R.W.& Greenough, W.T. (1972). Effect of environmental complexity on cortical synapses of rats: preliminary results. *Behav.Biol.* **7**(2), 279-84.
149. Diamond, M.C., Lindner, B., Johnson, R., Bennett, E.L., Rosenzweig, M.R. (1975). Differences in occipital cortical synapses from environmentally enriched, impoverished, and standard colony rats. *J.Neurosci.Res.* **1**(2), 109-19.
150. Gaiarsa, J.L., Caillard, O.& Ben-Ari, Y. (2002). Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends Neurosci.* **25**(11), 564-70.
151. Foster, T.C., Fugger, H.N.& Cunningham, S.G. (2000). Receptor blockade reveals a correspondence between hippocampal-dependent behavior and experience-dependent synaptic enhancement. *Brain Res.* **871**, 39-43.
152. Altman, J.& Das, G.D. (1964). Autoradiographic examination of the effects of enriched environment on the rate of glial multiplication in the adult rat brain. *Nature* **204**, 1161-3.
153. Kempermann, G., Gast, D., Gage, F.H. (2002). Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann.Neurol.* **52**(2), 135-43.
154. Brown, J., Cooper-Kuhn, C.M., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F.H., Kuhn, H.G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur.J.Neurosci.* **17**(10), 2042-6.
155. Donk, W.K.& Greenough, W.T. (2004). Plasticity of nonneuronal brain tissue: roles in developmental disorders. *Ment.Retard.Dev.Disabil.Res.Rev.* **10**(2), 85-90.
156. Kempermann, G.& Gage, F.H. (1999). Experience-dependent regulation of adult hippocampal neurogenesis: effects of long-term stimulation and stimulus withdrawal. *Hippocampus* **9**(3), 321-32.
157. Pascual, R.& Figueroa, H. (1996). Effects of preweaning sensorimotor stimulation on behavioral and neuronal development in motor and visual cortex of the rat. *Biol.Neonate.* **69**(6), 399-404.
158. Sandeman, R.& Sandeman, D. (2000). "Impoverished" and "enriched" living conditions influence the proliferation and survival of neurons in crayfish brain. *J.Neurobiol.* **45**(4), 215-26.
159. Walsh, R.N. (1980). Effects of environmental complexity and deprivation on brain chemistry and physiology: a review. *Int.J.Neurosci.* **11**(2), 77-89.
160. Turner, C.A., Yang, M.C.& Lewis, M.H. (2002). Environmental enrichment: effects on stereotyped behavior and regional neuronal metabolic activity. *Brain Res.* **938**(1-2), 15-21.
161. Saari, M.J., Armstrong, J.N., Nobrega, J.N., Pappas, B.A., Coscina, D.V. (1990). Neonatal 6-hydroxydopamine alters the behavior of enriched-impoverished rats in a novel test environment. *Behav.Neurosci.* **104**(3), 430-7.
162. Heidbreder, C.A., Weiss, I.C., Domeney, A.M., Pryce, C., Homberg, J., Hedou, G., Feldon, J., Moran, M.C., Nelson, P. (2000). Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience* **100**(4), 749-68.
163. Papaioannou, A., Dafni, U., Alikaridis, F., Bolaris, S., Stylianopoulou, F. (2002). Effects of neonatal handling on basal and stress-induced monoamine levels in the male and female rat brain. *Neuroscience* **114**(1), 195-206.
164. Lehmann, K., Teuchert-Noodt, G., Dawirs, R.R. (2002). Postnatal rearing conditions influence ontogeny of adult dopamine transporter (DAT) immunoreactivity of the striatum in gerbils. *J.Neural Transm.* **109**(9), 1129-37.

165. Whitaker-Azmitia, P., Zhou, F., Hobin, J.& Borella, A. (2000). Isolation-rearing of rats produces deficits as adults in the serotonergic innervation of hippocampus. *Peptides* **21**(11), 1755-9.
166. Huerta, P.T.& Lisman, J.E. (1993). Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature* **364**(6439), 723-5.
167. Naka, F., Shiga, T., Yaguchi, M.& Okado, N. (2002). An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain. *Brain Res.* **924**(1), 124-6.
168. Teather, L.A., Magnusson, J.E., Chow, C.M., Wurtman, R.J. (2002). Environmental conditions influence hippocampus-dependent behaviours and brain levels of amyloid precursor protein in rats. *Eur.J.Neurosci* **16**(12), 2405-15.
169. Sutanto, W., Rosenfeld, P., de Kloet, E.R., Levine, S. (1996). Long-term effects of neonatal maternal deprivation and ACTH on hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Brain Res.Dev.Brain Res.* **92**(2), 156-63.
170. Knuth, E.D., Etgen, A.M. (2005). Corticosterone secretion induced by chronic isolation in neonatal rats is sexually dimorphic and accompanied by elevated ACTH. *Horm.Behav.* **47**(1), 65-75.
171. Kofman, O. (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neurosci.Biobehav.Rev.* **26**(4), 457-70.
172. McEwen, B.S. (2003). Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment.Retard Dev.Disabil.Res.Rev.* **9**(3), 149-54.
173. Pinaud, R., Penner, M.R., Robertson, H.A., Currie, R.W. (2001). Upregulation of the immediate early gene arc in the brains of rats exposed to environmental enrichment: implications for molecular plasticity. *Brain Res.Mol.Brain Res.* **91**(1-2), 50-6.
174. Siegel, S.J., Ginsberg, S.D., Hof, P.R., Foote, S.L., Young, W.G., Kraemer, G.W., McKinney, W.T., Morrison, J.H. (1993). Effects of social deprivation in prepubescent rhesus monkeys: immunohistochemical analysis of the neurofilament protein triplet in the hippocampal formation. *Brain Res.* **619**(1-2), 299-305.
175. Rampon, C., Jiang, C.H., Dong, H., Tang, Y.P., Lockhart, D.J., Schultz, P.G., Tsien, J.Z.& Hu, Y. (2000). Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **97**(23), 12880-12884.
176. Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* **270**, 593-597.
177. Hebb, D.O. Organization of behavior. New York: Wiley, 1949.
178. Gardner, E.B., Boitano, J.J., Mancino, N.S., D'Amico, D.P. (1975). Environmental enrichment and deprivation: effects on learning, memory and exploration. *Physiol.Behav.* **14**(3), 321-7.
179. Greenough, W.T., Wood, W.E., Madden, T.C. (1972). Possible memory storage differences among mice reared in environments varying in complexity. *Behav.Biol.* **7**(5), 717-22.
180. Smith, H.V. (1972). Effects of environmental enrichment on open-field activity and Hebb-Williams problem solving in rats. *J.Comp.Physiol.Psychol.* **80**, 163-168.
181. Guyton, A.C. The cerebral cortex; intellectual functions of the brain; and learning and memory (ch. 57), in Textbook of medical physiology. 8th ed. Philadelphia ; Saunders, Montreal : 1991, pp 673-675.
182. Greenough, W.T., Juraska, J.M., Volkmar, F.R. (1979). Maze training effects on dendritic branching in occipital cortex of adult rats. *Behav.Neural Biol.* **26**(3), 287-97.
183. Vozeh, F., Myslivecek, J. (1996). Quantitative changes of dendrites in rat dentate gyrus and basal nucleus of Meynert after passive avoidance training in the neonatal period. *Neurosci.Lett.* **204**(1-2), 21-4.

184. Leuner, B., Falduto, J., Shors, T.J. (2003). Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *J.Neurosci.* **23**(2), 659-65.
185. Krech, D., Rosenzweig, M.R.& Bennett, E.L. (1956). Dimensions of discrimination and level of cholinesterase activity in the cerebral cortex of the rat. *J.Comp.Physiol Psychol.* **49**(3), 261-8.
186. Jay, T.M. (2003). Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog.Neurobiol.* **69**(6), 375-90.
187. Denenberg, V.H.& Karas, G.G. (1960). Interactive effects of age and duration of infantile experience on adult learning. *Psychol.Rep.* **7**, 313-322.
188. Caston, J. *Psycho-physiologie* (tome I), Paris : Ellipses, 1993.
189. Escorihuela, R.M., Tobena, A., Fernandez-Teruel, A. (1994). Environmental enrichment reverses the detrimental action of early inconsistent stimulation and increases the beneficial effects of postnatal handling on shuttlebox learning in adult rats. *Behav.Brain Res.* **61**(2), 169-73.
190. Thompson, W.R.& Heron, W. (1954). The effects of restricting early experience on the problem-solving capacity of dogs. *Can.J.Psychol.* **8**(1), 17-31.
191. Markwell, P.J.& Thorne, C.J. (1987). Early behavioral development of dogs. *J.Small Animal Practice* **58**, 984-991.
192. Fox, M. Socialization patterns in wild and domesticated canids (ch.8), Stages and periods in development: environmental influences and domestication (ch.9), in *The dog; Its Domestication and Behavior*, New York & London: Garland STPM Press, 1978, p. 141-152, 153-176.
193. Fox, M. *Integrative development of the brain and behavior in the dog*, Chicago: University of Chicago Press, 1971.
194. Dehasse, J. (1994). Sensory, emotionnal and social development of the young dog. *Bull.Vet.Clin.Ethol.* **2**(1-2), 6-29.
195. Changeux, J.P. *L'homme neuronal*, Paris: Fayard, 1983.
196. Mège, C., Beaumont-Graff, E., Béata, C., Diaz, C., Habran, T, Marlois, N.& Muller, G. *Pathologie comportementale du chien*, Paris : Masson, 2003.
197. Pageat, P. (1986). Le syndrome de privation du chiot. *Le point vétérinaire* **18**(98), 315-323.
198. Dodman, N.H.& Shuster, L. Pharmacological treatment of fear and anxiety in animals (ch. 5), in *Psychopharmacology of animal behavior disorders*. Malden, Mass.: Blackwell Science, 1998, pp 122-125.
199. Wright, J. (1983). The effects of differential rearing on exploratory behavior in puppies. *Appl.Anim.Ethol.* **10**, 27-34.
200. Harlow, H.& Harlow, M. (1962). Social deprivation in monkeys. *Sci.Am.* **207**, 137-146.
201. Scott, J.P., Stewart, J.& Deghett, V. (1973). Separation in infant dogs. In *Separation and Depression: Sumposium –Chicago- Dec. 1970*.
202. Guyot, G.W., Bennett, T.L., Cross, H.A. (1980). The effects of social isolation on the behavior of juvenile domestic cats. *Dev.Psychobiol.* **13**(3), 317-29.
203. Fox, M.& Spencer, J. (1969). Exploratory behavior in the dog: experiential or age dependent? *Dev.Psychobiol.* **2**(2), 68-74.
204. Jaiswal, A.K. (2001). Effects of environmental deprivation on anxiety in rats. *Ind.J.Exp.Biol.* **39**, 853-857.
205. Welker, W.I. (1957). “Free”versus “forced” exploration of a novel situation by rats. *Psychol.Rep.* **3**, 95-108.
206. Suarez, S.D.& Gallup, G.G. (1981). Predatory overtones of openfield testing in chickens. *Anim.Learning& Behav.* **9**, 153-163.

207. Renner, M.J.& Rosenzweig, M.R. (1986). Object interactions in juvenile rats (*Rattus norvegicus*): effects of different experiential histories. *J.Comp.Psychol.* **100**(3), 229-236.
208. Vastrade, F. (1987). Le syndrome de privation chez les carnivores: genèse et symptômes. *Prat.Med.Chir.Anim.Comp.* **22**(1), 55-65.
209. Fuller, J.L.& Clark, D. (1968). Genotype and behavioral vulnerability to isolation in dogs. *J.Comp.Physiol.Psychol.* **66**(1), 151-156.
210. Guerra, R.F., Takase, E., R.de O. Nunes, C. (1999). Play fighting of juvenile golden hamsters (*Mesocricetus auratus*): effects of two types of social deprivation and days of testing. *Behav.Proc.* **47**, 139-151.
211. Olsson, I.A.S., de Jonge, F.H., Schuurman, T.& Helmond, F.A. (1999). Poor rearing conditions and social stress in pigs: repeated social challenge and the effect on behavioural and physiological responses to stressors. *Behav.Proc.* **46**, 201-215.
212. Beach, F. (1968). Coital behaviour in dogs: III- Effects of early isolation on mating in males. *Behaviour* **30**, 217-238.
213. Mason, W. (1960). The effects of social restriction on the behavior of rhesus monkeys: I- Free social behavior. *J.Comp.Physiol.Psychol.* **53**, 582-589.
214. Harlow, H.& Harlow, M. (1962). The effects of rearing conditions on behavior. *Bull.Menninger Clin.* **26**, 213-224.
215. Fox, M. Abnormal behavior in animals. Philadelphia: Saunders, 1968, pp 543.
216. Fernandez-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Castellano, B., Gonzalez, B., Tobena, A. (1997). Neonatal handling and environmental enrichment effects on emotionality, novelty/reward seeking, and age-related cognitive and hippocampal impairments: focus on the Roman rat lines. *Behav.Genet.* **27**(6), 513-526.
217. Wood, S.J., Toth, M. (2001). Molecular pathways of anxiety revealed by knockout mice. *Mol Neurobiol.* **23**(2-3), 101-19.
218. Lewis, M.H. (2004). Environmental complexity and central nervous system development and function. *Ment.Retard Dev.Disabil.Res.Rev.* **10**(2), 91-5.
219. Wiedenmayer, C. (1997). Stereotypies resulting from a deviation in the ontogenic development of gerbils. *Behav.Proc.* **39**, 215-221.
220. Kretschmer, K.R.& Fox, M. (1975). Effects of domestication on animal behaviour. *Vet.Rec.* **96**(5), 102-8.
221. Kaler, S.R., Freeman, B.J. (1994). Analysis of environmental deprivation: cognitive and social development in Romanian orphans. *J.Child Psychol.Psychiatry* **35**(4), 769-81.
222. Fujinaga T, Kasuga T, Uchida N, Saiga H. (1990). Long-term follow-up study of children developmentally retarded by early environmental deprivation. *Genet.Soc.Gen.Psychol.Monogr.* **116**(1), 37-104.
223. Dennis, W. (1960). Causes of retardation among institutional children: Iran. *J.Genet.Psychol.* **96**, 47-59.
224. Black, J.E. (1998). How a child builds its brain: some lessons from animal studies of neural plasticity. *Prev.Med.* **27**(2), 168-71.
225. Spitz, R.A. De la naissance à la parole: la première année de la vie. Paris : Presses universitaires de France, 1968, pp 217-218.
226. Alnot-Perronin, M. Mémoire pour l'obtention du diplôme de vétérinaire comportementaliste des écoles nationales vétérinaires françaises : « Troubles du développement : le syndrome de privation sensorielle du chien et les troubles correspondants chez l'enfant ». Juin 2001.
227. Kikusui, T., Takeuchi, Y., Mori, Y. (2004). Early weaning induces anxiety and aggression in adult mice. *Physiol.Behav.* **81**(1), 37-42.
228. Heim, C.& Nemeroff, C.B. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol.Psychiatry* **46**, 1509-22.

229. Heim, C.& Nemeroff, C.B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol.Psychiatry* 49, 1023-39.
230. Spitz, R.A. Hospitalism: a follow-up report. *The psychoanalytic study of the child*, 2, 1946.
231. Braun, K.& Bogerts, B. (2000). Juvenile experience and learning modulate the functional maturation of the brain: relevance for the genesis and therapy of mental disorders. *Psychother Psychosom.Med.Psychol.* **50**(11), 420-7.
232. Penn, A.A. (2001). Early brain wiring: activity-dependent processes. *Schizophr.Bull.* **27**(3), 337-47.
233. Cyrulnik, B. *Les vilains petits canards*. Paris : Editions Odile Jacob, 2001.
234. Renner, M.J., Feiner, A.J., Orr, M.G., Delaney, B.A. (2000). Environmental enrichment for new world primates: introducing food-irrelevant objects and direct and secondary effects. *J.Appl.Anim.Welfare Sci.* **3**, 23-32.
235. Montaudoin, S.& Le Pape, G. (2004). Comparison of the behavior of European brown bears (*Ursus arctos arctos*) in six different parks, with particular attention to stereotypies. *Behav.Proc.* **67**, 235-244.
236. Dramard, V. Cas clinique pour le diplôme de comportementaliste. Juin 1998.
237. Receveur, H.P.M.& Vossen, J.M.H. (1998). Changing rearing environments and problem solving flexibility in rats. *Behav.Proc.* **43**, 193-209.
238. Rauschecker, J.P. (1995). Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci* **18**, 36-43.