

FOCUS

LE CERVEAU

LE CERVEAU

À l'aube du 21^e siècle, comprendre les mécanismes qui président au fonctionnement cérébral constitue certainement un défi majeur pour la recherche fondamentale et pour ses applications, en particulier dans le domaine de la santé publique. Les neurosciences ont acquis le statut d'une discipline en plein essor qui devrait s'épanouir de façon considérable dans les années à venir. La quête de connaissances dans ce domaine nécessite de renforcer l'approche multidisciplinaire des fonctions cognitives chez l'animal, en particulier le primate, et chez l'Homme.

Le CNRS compte amplifier son action dans ce domaine au cours des prochaines années, notamment par la mise en place, sur le territoire national, de quelques pôles d'excellence en neurosciences susceptibles de réunir, autour de plateaux techniques performants, des compétences pluridisciplinaires. Cette politique s'appuiera sur l'échange de données multiples issues de diverses techniques et approches expérimentales émergentes. L'acquisition de nouvelles connaissances ouvrira, sans aucun doute, des pistes nouvelles pour des applications thérapeutiques.

L'édition de ce *Focus Le cerveau*, où vous trouverez à la fois un état des lieux et une ligne prospective, marque la volonté du CNRS de contribuer fortement au développement des recherches sur le cerveau, l'un des grands enjeux scientifiques actuels.



Bernard Larrouturou
Directeur général du CNRS

Septembre 2005



FOCUS

LE CERVEAU

Introduction	6
Voir le cerveau fonctionner	8
Mieux comprendre pour combattre	12
Analyser les comportements	18
Décrypter l'information nerveuse	32
Comprendre le développement cérébral	38
Conclusion	41



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

La seconde moitié du 20^e siècle a été sans aucun doute une période extrêmement fructueuse dans le domaine de la biologie. Les progrès spectaculaires de la génétique et de la biologie cellulaire et moléculaire ont permis de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux qui contrôlent le fonctionnement cellulaire et d'apporter des données précieuses permettant d'analyser avec plus de pertinence, à l'échelle du tissu vivant, de l'organe ou de l'organisme entier, les processus physiologiques et pathologiques. Les recherches sur le cerveau n'ont pas échappé à cette explosion conceptuelle où les molécules, les gènes, mais aussi les éléments régulateurs de l'environnement se sont révélés comme des facteurs indispensables au vivant.

Une stratégie de pôle pour décrypter les codes neuronaux

Le neurone, élément fondamental constitutif du tissu nerveux dans la lignée animale, est aujourd'hui mieux connu : sa morphologie, sa structure, les processus qui président au transfert de l'information nerveuse d'un neurone à un autre et leurs corollaires biochimiques et électrophysiologiques constituent des acquis majeurs dans la connaissance du fonctionnement cérébral. Cette construction du savoir, réalisée en quelques décennies, n'en demeure pas moins partielle et encore certainement éloignée de la réalité biologique. Décrypter les codes neuronaux qui sous-tendent les grandes fonctions cognitives, qu'il s'agisse de perception, d'attention, de planification du mouvement, d'apprentissage, de mémoire, de langage ou de pensée... est une voie de recherche incontournable pour mieux cerner la complexité des mécanismes cérébraux.

Cet objectif, aussi modeste soit-il face à la complexité biologique, ne pourra être atteint que si une réelle approche multidisciplinaire des fonctions cognitives chez le primate et chez l'Homme est efficacement mise en œuvre. Cette démarche nécessite, entre autres, de renforcer et de développer les secteurs déjà performants au CNRS dans le domaine des neurosciences intégratives, computationnelles et cognitives. Pour ce faire, il est aujourd'hui indispensable de créer des conditions optimales pour favoriser l'échange et la fusion des données issues de l'utilisation de diverses techniques et méthodologies. Cette mise en commun des informations et leur traitement impliquent de bâtir des pôles d'excellence, à l'échelle européenne, rassemblant une masse critique de neurobiologistes autour de plateaux techniques performants.

Cette stratégie de pôle peut être illustrée de façon pertinente par la création de quelques centres d'imagerie combinant l'ensemble des outils dont l'utilisation contribuera demain, sans aucun doute, à des avancées spectaculaires dans le domaine des neurosciences. Construire des plateformes technologiques où l'imagerie par résonance magnétique, chez les petits animaux, les primates et chez l'Homme (IRM de diffusion, IRM fonctionnelle), l'imagerie par émission de positons (PET Scan), l'électroencéphalographie (EEG), la magnétoencéphalographie (MEG), l'enregistrement multicanal multisite (EMCMS) et l'ensemble des techniques d'imagerie concernant le fonctionnement cérébral à l'échelle des réseaux de neurones ou à celle du neurone lui-même (imagerie calcique, microscopie confocale et électronique, microscopie de force atomique) sont rassemblées, est certainement garant de progrès dans la connaissance. C'est dans ces conditions qu'il sera possible d'établir les

règles générales du fonctionnement cérébral des primates et de l'Homme, en étudiant une large population de sujets afin d'extraire les invariants à la fois anatomiques et fonctionnels, impliqués dans tel ou tel comportement. C'est ainsi que les liaisons fonctionnelles entre substrats morphologiques, variations métaboliques et codage de l'activité nerveuse pourront être établies de façon définitive. Cette démarche implique aussi le développement de la neuro-informatique et des neurosciences computationnelles, privilégiant les méthodes de simulation et de modélisation.

Une approche pluri- et interdisciplinaire

Les données acquises concernant les mécanismes cérébraux qui soutiennent les grandes fonctions cognitives apporteront, sans aucun doute, des éclairages nouveaux sur les processus mis en jeu lors des dysfonctionnements spécifiques propres aux maladies mentales. Renforcer ce domaine ouvre des pistes nouvelles pour développer des stratégies thérapeutiques innovantes, susceptibles d'améliorer l'état des patients atteints de maladies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, ou de maladies psychiatriques.

L'approche pluridisciplinaire est là aussi incontournable. L'exploration au niveau moléculaire, cellulaire et à l'échelle des réseaux sur des modèles pertinents de dysfonctionnement mentaux, chez le rongeur et chez le primate, s'impose. C'est ainsi que les mécanismes responsables de l'akinésie ou de l'hyperkinésie, caractéristiques de certaines maladies mentales chez l'Homme, pourront être élucidés. En outre, ces modèles animaux de dysfonctionnement cérébral pourront être mis à profit pour évaluer les perfectionnements technologiques apportés à certains traitements, comme la stimulation électrique profonde des noyaux sous-thalamiques, déjà utilisée pour soigner des patients atteints de Parkinson.

Dans ce domaine, il est vraisemblable que les progrès spectaculaires des nanotechnologies et des sciences des matériaux engendreront la conception de stimulateurs miniaturisés et la réalisation d'interfaces permettant de suppléer certaines fonctions cérébrales perdues au cours des processus neurodégénératifs. L'utilisation de tels traitements chez l'homme passe évidemment par une étape de tests réalisés chez le petit animal et chez le primate.

Enfin, il sera nécessaire, dans les années à venir, de prendre en compte les progrès qui seront réalisés dans le domaine de l'utilisation des cellules souches embryonnaires et adultes. Leur utilisation chez l'Homme pour traiter de nombreuses maladies neurodégénératives nécessite encore de longues périodes de tests de compatibilité et d'efficacité sur des modèles animaux.

Ce *Focus Le cerveau* devrait vous permettre de découvrir les forces du CNRS dans le domaine de la recherche sur le cerveau et de mesurer les efforts qui sont fournis dans ce domaine pour améliorer notre savoir et répondre, dans la mesure du possible, à la demande sociale.

Contexte et problématique

L'un des enjeux majeurs du développement des neurosciences fondamentales et cliniques est de localiser précisément et de suivre au cours du temps l'activité cérébrale *in vivo* chez l'Homme. Cette imagerie dynamique du fonctionnement de réseaux neuronaux distribués nécessite l'utilisation de méthodes non invasives et atraumatiques. Ces méthodes requièrent à la fois une grande précision temporelle et spatiale. Les outils actuels permettent de localiser des régions cérébrales de quelques millimètres cubes et possèdent une résolution temporelle proche de la milliseconde.

Il existe essentiellement deux grandes classes de méthodes qui permettent une étude fonctionnelle du cerveau humain vivant : l'imagerie métabolique et biochimique, et les enregistrements électroencéphalographiques et électromagnétiques. Pour ces différentes modalités d'imagerie, il est possible de localiser les zones du cerveau activées par des explorations fonctionnelles spécifiques lors de l'exécution de tâches sensorimotrices ou cognitives complexes ou dans différentes pathologies. Ces méthodes apportent des images différentes et complémentaires.

Les méthodes métaboliques et biochimiques enregistrent les variations locales *in situ* du débit sanguin. La présentation d'un stimulus induit, après un certain délai, une augmentation du débit sanguin dans les zones cérébrales activées. Les méthodes électromagnétiques quant à elle enregistrent les activités électriques et magnétiques induites par la stimulation en temps réel, sans délai, mais à distance des sites actifs.

Tout plateau technique dans le domaine de l'exploration fonctionnelle cérébrale devrait être équipé d'un système d'imagerie fonctionnelle et anatomique combiné à un système d'acquisition des paramètres électroencéphalographiques (EEG), et d'un système mixte incluant la magnétoencéphalographie (MEG) qui permet de mesurer respectivement la position et les instants d'activation des différents sites cérébraux activés lors des protocoles expérimentaux. En fait, une dizaine de centres d'imagerie de ce type existent en Europe, une quinzaine en Amérique du Nord, mais aucun en France. L'acquisition de ces outils constitue une priorité pour « voir » le cerveau fonctionner. Le CNRS a donc inscrit cet investissement dans ses priorités.

L'imagerie cérébrale

La recherche sur le cerveau bénéficie aujourd'hui des progrès effectués depuis une vingtaine d'années dans le domaine de l'imagerie cérébrale. Cette imagerie est à la fois anatomique et fonctionnelle. Elle permet de mieux comprendre la structure du cerveau et les réactions biochimiques qui se produisent lorsque le cerveau fonctionne. Au delà des sciences cognitives, une application importante de ces méthodes concerne le diagnostic et le traitement des maladies.

Les nouvelles méthodes d'imagerie cérébrale

L'anatomie du cerveau est essentiellement étudiée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le scanner X. Cette imagerie souvent tridimensionnelle est complétée par l'analyse des signaux électriques et magnétiques du cerveau (électroencéphalographie, EEG, et magnétoencéphalographie, MEG). La biochimie du cerveau normal et pathologique est étudiée directement par spectrométrie de résonance magnétique (SRM) et par IRM fonctionnelle (IRMf). Les réactions biochimiques peuvent également être caractérisées par l'injection de traceurs radioactifs, dont le cheminement et la transformation dans le cerveau sont suivis par tomographie par émission de positons (TEP). De façon croissante, ces méthodes sont mises en œuvre sur des sites hospitalo-universitaires auxquels le CNRS apporte son concours dans une politique de développement de plateformes nationales, en concertation avec les autres organismes de recherche et l'assistance publique. Dans plusieurs cas, les ressources du CNRS sont mobilisées au sein d'équipes pluridisciplinaires comprenant des physiciens, des biochimistes, des généticiens, des physiologistes, des médecins et des informaticiens.

Les applications médicales et pharmacologiques

Les travaux de plusieurs unités du CNRS sont déjà transférés dans la pratique médicale et illustrent la puissance diagnostique et pronostique de l'exploration intégrée et non invasive du système nerveux central par les méthodes d'imagerie modernes. Par exemple, l'imagerie métabolique par SRM permet le diagnostic des différents types de tumeurs cérébrales, le pronostic de la récupération après un accident vasculaire cérébral, et la localisation de foyers épileptiques. L'IRM et la TEP sont devenues des outils indispensables pour la caractérisation de certaines maladies du système nerveux (Alzheimer, épilepsie, tumeurs...). En pharmacologie, l'évaluation et la validation de l'effet neuropharmacologique de candidats-médicaments reposent de façon croissante sur l'analyse de l'évolution de marqueurs spécifiques en imagerie cérébrale multimodale.

Étude des modèles animaux

Depuis 2001, le CNRS a une position de leadership européen dans le domaine de l'imagerie du petit animal. Dans le cadre d'un programme pluridisciplinaire impliquant le CEA et l'Inserm, le CNRS a favorisé le développement d'une dizaine de plateformes spécialisées dans l'imagerie des modèles murins de pathologies humaines. L'IRM/SRM à haute résolution (quelques microns) et plus récemment la micro-TEP montrent des variations fines de la structure et du métabolisme du cerveau sur des souris transgéniques, dont le génome a été modifié pour reproduire les anomalies connues dans les formes humaines de certaines neuropathologies.



Appareil d'imagerie par résonance magnétique dédié à la recherche bien dans le domaine de la physique que dans celui des applications médicales.



Image tridimensionnelle d'une coupe de cerveau obtenue par IRM.



Angiographie du cerveau de souris obtenue par microimagerie RMN à 11,75 teslas.

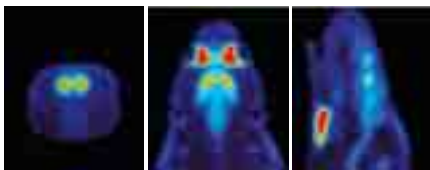
Combinaison de plusieurs outils

L'étude des bases neurales des fonctions mentales connaît un essor considérable grâce à la mise au point de méthodes d'imagerie qui permettent d'obtenir des cartes de différents paramètres de l'activité cérébrale. Des développements récents en instrumentation et en traitement du signal devraient permettre dans un proche futur une imagerie multimodale, c'est-à-dire une cartographie multidimensionnelle intégrant paramètres structuraux et fonctionnels, et ce à différents niveaux d'organisation du cerveau.



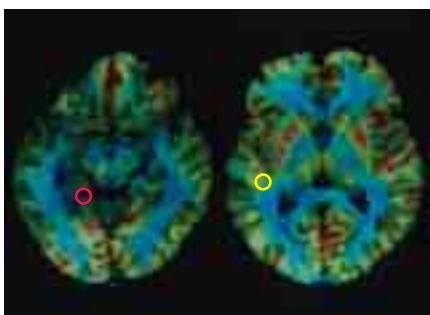
© CNRS Photothèque/CEA DSV - Hubert Raguet.

Plateforme d'imagerie à caméra micro-TEP qui permet d'obtenir des images fonctionnelles du cerveau du petit animal.



© CNRS Photothèque/CEA DSV - Hubert Raguet.

Coupes cérébrales acquises en micro-TEP à haute résolution chez un rat après injection d'une molécule marquée au fluor 18.



© CNRS Photothèque - Cinotti /Merlet

Superposition d'une image obtenue en IRM (gris), d'images obtenues en TEP (jaune-vert) et d'une cartographie EEG (cercles rouge et jaune).

Complémentarité des méthodes d'imagerie cérébrale

Si l'IRM permet d'obtenir des cartes neuroanatomiques (IRMa) et neurofonctionnelles (IRMf) de haute résolution spatiale, de l'ordre du millimètre, sa résolution temporelle est limitée à quelques secondes par le flux sanguin. De même, la tomographie par émission de positons (TEP) permet de visualiser les réactions chimiques et la neurotransmission à l'échelle du centimètre, mais sa résolution temporelle ne dépasse pas quelques minutes du fait de l'utilisation de radiotraceurs. À l'inverse, la magnéto- et l'électroencéphalographie (MEG, EEG) possèdent la résolution temporelle compatible avec les activités synaptiques (milliseconde), mais leur résolution spatiale est faible. La fusion des images issues de chacune de ces méthodes complémentaires apparaît donc indispensable. Cette combinaison nécessite d'importants développements méthodologiques.

Fusion d'images

La fusion d'images hémodynamiques et électromagnétiques, très complexe à mettre en œuvre, doit permettre d'obtenir la localisation et l'évolution temporelle des activités neuronales des réseaux cognitifs. Une approche pragmatique pratiquée dans plusieurs unités du CNRS consiste à réaliser des enregistrements différés en IRMf puis en EEG ou en MEG, chez le même sujet effectuant la même tâche cognitive, puis à les superposer. Une voie plus prometteuse mais plus difficile, ouverte par une équipe du CNRS à Marseille, consiste en l'enregistrement simultané EEG/IRMf. La fusion d'images issues de différents sujets accroît la puissance statistique de détection des événements cérébraux. Elle est indispensable pour déterminer les lois génériques de l'organisation anatomofonctionnelle du cerveau. L'importante variabilité de la topologie du cerveau humain nécessite de définir un espace neuroanatomique de référence et de développer une méthode de déformation adéquate permettant de comparer les images de chaque individu avec cet atlas de référence.

Vers un programme *Cerveau humain*

Comprendre les mécanismes de la cognition requiert l'intégration des données acquises aux multiples niveaux d'organisation du fonctionnement cérébral. Cet objectif est poursuivi au sein de programmes internationaux, dont l'ICBM (*International Consortium for Human Brain Mapping*), auquel le CNRS est largement associé. L'ICBM collecte des données biologiques, psychométriques et d'imagerie anatomique et fonctionnelle pour construire des bases de données relatives à l'homme sain et neuropathologique.

L'analyse des images cérébrales

L'interprétation des données obtenues par imagerie cérébrale nécessite la mise en œuvre de méthodes de traitement du signal pour corriger les artefacts de mesure et la variabilité interindividuelle. Avec de telles méthodes, les données acquises par l'imagerie deviennent comparables avec les modèles théoriques des structures cérébrales, de leur fonctionnement et de leurs interactions. Depuis quelques années, l'imagerie connaît un développement extraordinaire et offre des moyens exceptionnels pour l'étude du cerveau humain.

Aspect logiciel

Un enjeu majeur de l'analyse des images cérébrales est la constitution de bases de données anatomofonctionnelles regroupant les nombreux résultats obtenus par les équipes de recherche internationales. Dans cette optique, il est nécessaire de définir un cadre commun qui prenne en compte l'anatomie cérébrale de chaque sujet et qui permette une comparaison directe entre les différents résultats d'imagerie. Pour aboutir dans ce domaine, il est aujourd'hui impératif, entre autres, de standardiser les méthodes d'analyse. L'objectif ultime est de permettre aux chercheurs en neurosciences et aux cliniciens d'effectuer des méta-analyses et ainsi de mieux préciser les mécanismes neuronaux régissant le fonctionnement du cerveau humain. Ces analyses concernent les mécanismes neuronaux impliqués dans les processus perceptifs: olfaction, vision, proprioception... et l'ensemble des comportements humains tels que l'apprentissage, la mémoire, la planification de l'action, l'émergence de la pensée...

Détermination des différences interindividuelles

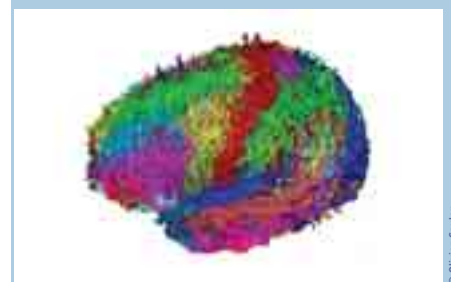
Une autre voie importante de recherche consiste à exploiter les variabilités intra- et interindividuelles afin de mieux comprendre les modulations fines et subtiles du fonctionnement cérébral en relation avec les phénomènes attentionnels, la motivation, l'apprentissage.

Une direction de recherche primordiale consiste à fusionner les données issues des différentes techniques afin de mettre à profit l'excellente résolution spatiale de l'IRMf et la précision temporelle de l'EEG et de la MEG. L'IRM permet de recueillir des informations complémentaires sur l'anatomie fine des structures cérébrales (IRM anatomique), les fibres de la substance blanche (IRM de diffusion) et les activités neuronales impliquées dans l'exécution de tâches comportementales (IRM fonctionnelle). Les techniques d'électrophysiologie (électroencéphalographie et magnéto-encéphalographie) permettent d'aborder avec une haute résolution les aspects temporels de l'activité cérébrale.

La réussite de ces recherches repose sur l'interdisciplinarité. Une coopération étroite entre les différentes disciplines telles que les neurosciences cognitives expérimentales, la modélisation théorique et les méthodologies d'analyse des données d'imagerie est aujourd'hui indispensable.



Repère surfacique global basé sur les sillons individuels d'un hémisphère obtenu grâce aux bases de données anatomiques fonctionnelles.



Repère surfacique où l'on a fait apparaître les sillons corticaux de 30 sujets après normalisation dans le référentiel de Talairach.

Contexte et problématique

En dépit d'avancées thérapeutiques récentes indéniables, les cliniciens restent globalement désarmés face à la maladie. Qu'elle soit d'ordre neurologique, du domaine des pathologies mentales et acquise, ou d'origine génétique et développementale, la combattre nécessite avant tout de la comprendre. La recherche dans ce domaine s'appuie essentiellement sur une démarche expérimentale dont l'objectif est d'élucider les processus à l'origine de ces maladies et de décrypter les mécanismes de leur expression clinique.

Aborder la maladie impose une stratégie transdisciplinaire. Comprendre passe le plus souvent par des approches combinant sans exclusive de nombreux niveaux d'analyse, des plus élémentaires aux plus intégrés. Ainsi la démarche relève-t-elle surtout d'une confrontation permanente entre la physiologie du sujet sain et celle du sujet pathologique. De ce fait, la recherche utilise des modèles mimant les maladies neurologiques et psychiatriques.

Les neurosciences utilisent trois grands registres de modèles. Au niveau cellulaire et moléculaire, le plus souvent *in vitro*, ils permettent d'aborder les différents mécanismes entrant en jeu dans la maladie. C'est ainsi qu'ont progressé les connaissances sur la mort neuronale dans les pathologies dégénératives. D'autres modèles sont basés sur l'inactivation génique ou la surexpression de gènes-cibles, ouvrant, avec leurs limites propres, des fenêtres sur la pathologie. Ces démarches sont indissociables de l'analyse génétique et protéomique, base future de thérapies géniques ou cellulaires, voire de tests diagnostiques. La physiologie intégrative, la neurologie expérimentale chez le primate, combinées à la neuropharmacologie, constituent également des approches pertinentes pour étudier les maladies et pour mettre en œuvre des stratégies thérapeutiques innovantes. Pour preuve les succès récents de thérapie cellulaire dans la chorée de Huntington, ou de stimulations profondes chroniques à haute fréquence dans le traitement de la maladie de Parkinson, des dystonies ou encore des troubles obsessionnels compulsifs (Toc).

Ces stratégies de recherche sont le plus souvent alliées à une démarche de modélisation et de simulation (neurosciences computationnelles), qui vient parachever la conceptualisation, en pleine synergie avec les résultats de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, et qui donne à voir le cerveau vivant. Ainsi, les objectifs du neurobiologiste et ceux du clinicien fusionnent : mieux comprendre pour mieux combattre.

Processus de vieillissement du système nerveux

Dans un contexte sociétal où la durée de vie a significativement progressé depuis plusieurs décennies, se traduisant, entre autres, par une recrudescence des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, comprendre les mécanismes impliqués dans la mort des cellules nerveuses et développer des thérapies susceptibles d'enrayer ces processus constituent aujourd'hui des enjeux majeurs de recherche en neurosciences.

Des mécanismes responsables des processus dégénératifs neuronaux

Les recherches menées au CNRS et dans d'autres organismes montrent que la dégénérescence des cellules nerveuses est le résultat de la mise en jeu de différents mécanismes qui conduisent inexorablement à la mort cellulaire. L'apoptose, les mécanismes inflammatoires, l'induction d'œdème dans le tissu cérébral, l'hypoxie résultant d'accidents cérébrovasculaires, la formation de cicatrices gliales sont autant de mécanismes cellulaires qui contribuent à la dégénérescence des neurones. L'analyse de ces mécanismes au niveau moléculaire et cellulaire, qu'il s'agisse des neurones ou des cellules gliales, et au niveau plus intégré des réseaux de neurones ou des comportements est aujourd'hui conduite, dans la plupart des cas sur des modèles génétiques murins : mutants spontanés et souris transgéniques. Ces animaux permettent une exploration postgénomique détaillée afin de connaître les fonctions des gènes invalidés ou surexprimés.

Des gènes spécifiques pour la mort neuronale

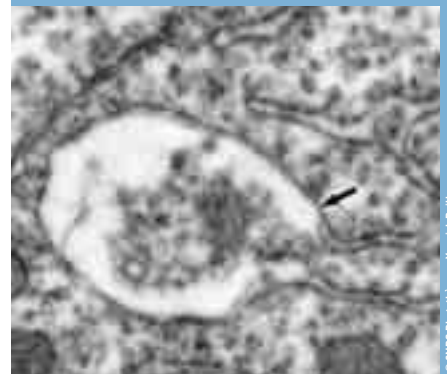
Si l'ensemble des facteurs génétiques et environnementaux induisant la mort cellulaire ne sont pas encore totalement connus, des progrès récents ont permis de caractériser la plupart des gènes impliqués dans le vieillissement normal et pathologique. Ces gènes et une partie des mécanismes intracellulaires qui contribuent à l'apoptose ont récemment été mis en évidence sur le modèle du ver *Cænorhabditis elegans* et leur présence a été confirmée sur les modèles murins et chez l'Homme. Très récemment, une équipe du CNRS a mis en évidence l'implication de la protéine ROR α , un facteur de transcription du neurone, dans les mécanismes de survie et de différenciation. Par ailleurs, le rôle de certains facteurs de transcription, comme CREB et Elk- a été précisé et leur transactivation intracellulaire semble être impliquée dans les processus de vieillissement.

De nouveaux outils contre les maladies neurodégénératives

Les modèles murins de maladies neurodégénératives, comme celui de la maladie d'Huntington, ont permis de montrer que la mort neuronale est liée à une expansion de glutamines dans la protéine huntingtine. Des voies du métabolisme intracellulaire ont récemment été identifiées et interviennent vraisemblablement dans le déclenchement d'un programme proapoptotique. La connaissance de ces mécanismes permet aujourd'hui d'envisager l'utilisation thérapeutique de molécules spécifiques capables de bloquer ces voies intracellulaires conduisant à la mort neuronale, à la disparition des synapses au sein des réseaux, et à la perte des fonctions qui leur étaient associées.



La mort neuronale peut jouer un rôle dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.



Formation d'une vésicule autophagique à double membrane ou autophagosome (flèche) dans le cytoplasme d'une cellule de Purkinje du cervelet d'une souris double mutante Grid2Lc/Grid2ho.



Observation microscopique d'une culture de cellules dissociées du tronc cérébral de fœtus de rat (12 jours de culture). Les modèles de neurones en culture permettent de tester des molécules potentiellement actives sur la survie neuronale.

© CNRS Photothèque

© CNRS Photothèque - Yannick Bailly

© CNRS Photothèque - Jean-Pierre Ternaux

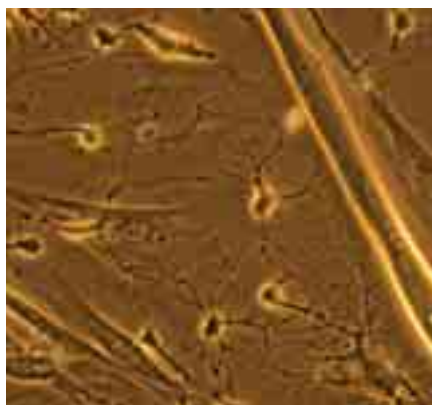
Maladie de Charcot et sclérose en plaques

La maladie de Charcot, ou sclérose latérale amyotrophique (SLA), est une maladie de dégénérescence des neurones moteurs, qu'il s'agisse des motoneurones spinaux responsables de la contraction musculaire ou des neurones pyramidaux du cortex moteurs impliqués dans la commande des mouvements volontaires. L'issue est fatale pour les patients car les motoneurones phréniques qui contractent le diaphragme et contrôlent ainsi la respiration, finissent par dégénérer. La compréhension des mécanismes de dégénérescence est indispensable pour proposer des thérapies nouvelles et efficaces.



© CNRS Photothèque - Jean-Patrick Guériaud.

Motoneurones spinaux de rat en culture organotypique. Coloration de l'acétylcholine estérase.



© Jean-Pierre Ternaux.

Motoneurones spinaux de rat en co-culture avec des myoblastes embryonnaires.

Bientôt des essais thérapeutiques

La recherche dans ce domaine, qui implique, entre autres, plusieurs laboratoires du CNRS, a bénéficié, depuis une décennie, d'avancées notables en particulier avec la mise en évidence d'une mutation qui touche spécifiquement la protéine super oxyde dismutase (SOD). Cette découverte a permis de créer des souris transgéniques porteuses de cette mutation et de disséquer au fur et à mesure les mécanismes de la maladie. Ainsi, presque tous les mécanismes qui conduisent à la dégénérescence des motoneurones sont à peu près connus dans leur totalité et des essais thérapeutiques peuvent être envisagés. La mutation induit une expression anormale de la protéine et entraîne une dégénérescence des motoneurones. Des travaux récents ont montré que la maladie ne peut s'exprimer que si les motoneurones et les cellules astrocytaires sont toutes deux atteintes par la mutation. L'induction de la mutation dans les cellules-cibles des motoneurones semble suffisante pour déclencher la maladie.

Un traitement à base de plusieurs molécules spécifiques

Plusieurs mécanismes cellulaires ont été suspectés comme responsables de la SLA et chacun d'entre eux a suscité de nouvelles pistes thérapeutiques. L'hypothèse du stress oxydatif qui modifie le métabolisme de l'oxygène dans la cellule et produit des molécules de nitrite oxyde est aujourd'hui considérée comme un mécanisme marginal. Chez la souris transgénique SOD qui exprime la maladie, des inclusions importantes d'agrégats de SOD sont générées dans les motoneurones et semblent participer de façon active à la mort de ces cellules. L'étude analytique de ces agrégats et des mécanismes liés à leur développement constitue une donnée nouvelle qui pourrait être utilisée pour développer des molécules inhibitrices. L'hypothèse d'une intervention du glutamate, neuromédiateur excitateur, sur les récepteurs des motoneurones et son effet neurotoxique via une entrée de calcium a longtemps retenu l'attention. Cependant l'effet bénéfique du Riluzole sur la SLA, via le métabolisme du glutamate, n'a pas été confirmé. Des travaux sont en cours pour préciser le mode d'action de cette molécule.

Les recherches actuelles menées, *in vitro* et *in vivo*, s'orientent sur l'étude des mécanismes calciques impliqués au niveau des mitochondries et de ceux responsables de la mort cellulaire.

L'ensemble de ces recherches pourrait conduire à la mise au point d'un traitement pharmacologique associant plusieurs molécules spécifiques.

Dépression nerveuse, schizophrénie...

Plusieurs équipes CNRS mettent en œuvre les nouveaux outils de recherche qu'offre l'imagerie fonctionnelle cérébrale pour la compréhension des fondements neurobiologiques des troubles mentaux. Ces techniques permettent *in vivo* la localisation précise des circuits neuronaux impliqués dans les processus cognitifs, émotionnels ou moteurs. Les recherches actuelles visent à repérer les zones cérébrales qui sont impliquées dans les déficits d'inhibition comportementale qui se manifestent dans les troubles schizophréniques et dans les troubles maniaque-dépressifs, deux pathologies graves encore méconnues sur le versant neurobiologique.

Contrôle inhibiteur des activités cérébrales : de l'observation...

Le contrôle inhibiteur (ou *self-control*) est un des processus cognitifs qui est phylogénétiquement le plus développé chez l'Homme. Il joue un rôle essentiel dans le contrôle de nos actions. C'est une défaillance des mécanismes d'inhibition qui est généralement à l'origine des troubles impulsifs très fréquemment rencontrés en pathologie psychiatrique. Ceux-ci se caractérisent par des actes peu ou pas réfléchis, s'accompagnant souvent de prises de risque, inadaptés au contexte environnemental ou social et presque toujours nuisibles pour soi-même ou pour autrui.

Grâce à l'IRMf, il est possible d'analyser les structures cérébrales qui sont activées lors de l'exécution par le sujet d'une tâche qui sollicite les mécanismes cérébraux du contrôle inhibiteur et de comparer ces structures chez les malades et les sujets sains. Les activités cérébrales sont analysées en relation avec la nature et l'intensité de l'impulsivité, qui sont appréhendées à l'aide d'outils psychométriques spécifiques. Ainsi une relation entre le trait comportemental (l'impulsivité) et le réseau de structures corticales activé en IRMf peut être établie lorsque les capacités du sujet à inhiber une action sont sollicitées.

... à la localisation des zones cérébrales impliquées

Chez les patients maniaque-dépressifs en phase maniaque, on observe une importante hypoactivation des régions corticales préfrontales lors de la réalisation d'une tâche d'inhibition par rapport aux sujets sains. Ces déficits d'activation touchent en particulier le cortex préfrontal dorsolatéral, qui intervient aussi dans l'encodage d'une instruction, et le cortex orbito-frontal, qui est également impliqué dans la prise de décision. Ces résultats suggèrent que ces malades utiliseraient, pour parvenir à inhiber une réponse, des structures similaires à celles recrutées chez les sujets sains, mais avec une bien moindre efficacité. Chez les patients schizophrènes, outre le cortex préfrontal dorsolatéral, il semblerait que le cortex cingulaire antérieur soit plus particulièrement touché.

On sait que l'impulsivité chez le jeune adulte est étroitement associée au risque de développer ultérieurement une psychopathie. Elle est, avec la recherche de sensations, une caractéristique tempéramentale qui favorise la prise de toxiques. On espère pouvoir mettre en évidence chez le sujet sain des cartes d'activation cérébrale qui soient prédictives d'une vulnérabilité psychopathique. Les recherches actuelles devraient contribuer à la mise au point de traitements psychotropes mieux adaptés et ainsi favoriser une meilleure réhabilitation sociale des patients.



Activations cérébrales recueillies en IRMf lors de la réalisation d'une tâche d'inhibition.
En haut : chez des sujets sains.
En bas : chez des patients maniaque-dépressifs.

Exploitation des modèles transgéniques pour comprendre les maladies nerveuses

L'identification des gènes responsables des maladies neurologiques et la caractérisation des protéines qu'ils produisent constituent aujourd'hui une des priorités de la recherche biomédicale. Comprendre les mécanismes qui contrôlent l'expression des gènes chez le sujet sain et leur dérégulation dans certaines pathologies touchant le système nerveux est indispensable pour développer, à terme, des thérapies efficaces et pour envisager une utilisation optimale des thérapies géniques qui supposent, chez l'homme malade, le remplacement d'un gène défectueux ou l'atténuation de sa surexpression.



© CNRS Photothèque - Jean David.

Drosophile *Drosophila andalousiaca*.



© Pujol.

Ver *Caenorhabditis elegans*.

Ces deux modèles animaux ainsi que leurs mutants sont très utilisés pour comprendre les maladies nerveuses.

Des petits vers pour guérir les maladies neurodégénératives

Au cours des dernières décennies, les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire ont permis de manipuler le génome de l'animal et d'induire l'expression de phénotypes différents. Cette approche expérimentale a permis de mettre en évidence le rôle majeur de certains gènes dans l'induction de certaines pathologies. Dans ce contexte, les modèles animaux tels que la mouche du vinaigre (drosophile), le ver *Caenorhabditis elegans*, et l'ensemble de leurs mutants, générés expérimentalement, ont permis de mettre en évidence des familles de gènes impliqués respectivement dans la morphogenèse du système nerveux et dans les mécanismes qui contrôlent l'apoptose des neurones. L'ensemble des gènes qui contrôlent la mort cellulaire des neurones de *Caenorhabditis elegans* a été récemment caractérisé chez les rongeurs et chez l'Homme. Cette découverte, qui a été récompensée par un prix Nobel en 2004, ouvre sans aucun doute des pistes prometteuses pour comprendre et à terme guérir certaines maladies neurodégénératives qui posent des problèmes majeurs en santé publique.

Vers une physiologie postgénomique

La possibilité de construire aujourd'hui des modèles murins transgéniques où un gène spécifique peut être invalidé dès les stades précoces du développement a permis de préciser, au niveau cérébral, les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des phénotypes obtenus, au cours du développement et chez l'adulte. La mise au point récente de techniques d'invalidation conditionnelle de gènes permet maintenant d'observer les modifications induites par une invalidation chez l'adulte. Couplées aux méthodes de la protéomique qui apportent des données qualitatives et quantitatives sur la nature des protéines synthétisées, les modèles animaux transgéniques constituent des outils incontournables pour étudier les mécanismes génétiques, mais aussi le rôle des facteurs environnementaux sur le fonctionnement du vivant. Ces possibilités méthodologiques ont ouvert une nouvelle étape dans l'exploration du vivant et dans la compréhension des pathologies cérébrales humaines. Les progrès dans ce domaine nécessitent impérativement aujourd'hui de développer une véritable physiologie postgénomique permettant d'évaluer les changements fonctionnels induits par la transgenèse et de combiner cette approche avec les méthodes des neurosciences cognitives permettant d'évaluer les performances de l'animal entier. La mise en œuvre de cette stratégie pluridisciplinaire constitue un des enjeux majeurs du CNRS pour comprendre les maladies nerveuses.

Neurochimie et neuropharmacologie

Les données nouvelles accumulées d'une part par la neurobiologie moléculaire et cellulaire et d'autre part par l'exploration fonctionnelle des modèles intégrés permettent d'identifier des cibles nouvelles pour des agents pharmacologiques ou thérapeutiques. Outre leur intérêt dans des domaines médicaux variés, ces substances représentent de plus en plus des outils ciblés pour le décryptage des mécanismes moléculaires et de l'organisation fonctionnelle du système nerveux.

Vers un ciblage pharmacologique de plus en plus précis

L'essor de la protéomique permet d'affiner le phénotypage moléculaire et de préciser les spécificités fonctionnelles de récepteurs, de transporteurs et de protéines qui jouent un rôle dans la transduction des signaux ou qui interagissent directement avec des éléments régulateurs du génome. L'optimisation et l'automatisation des tests de criblage moléculaire permettent l'évaluation rapide et sélective de très nombreuses substances sur des modèles de cellules en culture. Cependant les tests spécifiques chez l'animal demeurent incontournables.

Neurochimie et neuropharmacologie « à la carte »

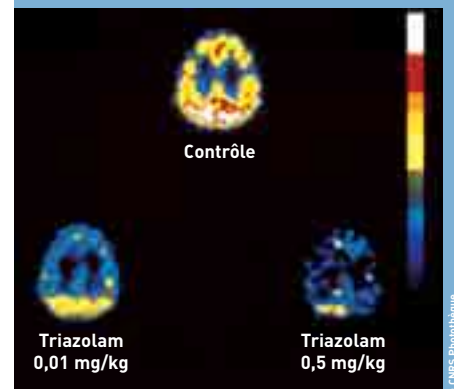
La neurochimie et la neuropharmacologie bénéficient de l'apport des modèles d'animaux transgéniques et des études concernant le polymorphisme. Il est en effet possible de sélectionner des lignées consanguines ou transgéniques mimant certaines pathologies. Des équipes CNRS étudient ces modèles pour analyser, aux différents niveaux d'organisation neuronale, les processus neurochimiques spécifiquement impliqués dans l'expression de ces pathologies.

Les chercheurs tentent d'améliorer le transport des agents pharmacologiques vers leur cible. Le succès de ces tentatives reposera largement dans le futur sur des modélisations informatiques tenant compte de la complexité organisationnelle et adaptative du système nerveux central.

En parallèle, le développement des études comportementales et des tests neuropharmacologiques prédictifs favorise la compréhension de la variabilité interindividuelle et précise les influences des facteurs génétiques et épigénétiques sur l'activité, le métabolisme et la distribution des substances de synthèse. Dans un proche avenir, les indications et les posologies pourront être adaptées à chaque individu.

La synapse : une entité plastique en constant remaniement

Dans le cerveau, la synapse est un site essentiel pour le transfert des informations d'un neurone à un autre. Son fonctionnement implique une cascade d'événements biochimiques. La synapse constitue de fait une cible privilégiée pour de nombreux outils pharmacologiques. L'étude des mécanismes qui président à son fonctionnement constitue encore un champ d'investigation majeur pour les neurochimistes et les neuropharmacologistes. L'ensemble des études menées dans ce domaine, que ce soit *in vitro* en culture de cellules ou *in vivo*, contribuera à terme à une meilleure utilisation des outils pharmacologiques.



Tomographie par émission de positons (TEP). Interaction *in vivo* d'un médicament avec les sites de liaisons spécifiques des benzodiazépines.
Image du haut : visualisation des récepteurs des benzodiazépines.
Image en bas à gauche : compétition entre le marqueur des récepteurs des benzodiazépines et le médicament, à faible dose.
Image en bas à droite : le médicament est utilisé à forte dose.



Cliché en microscopie électronique d'une synapse du système nerveux central. La synapse constitue une cible privilégiée des outils pharmacologiques.

Contexte et problématique

Le comportement est le niveau le plus significatif de l'intégration physiologique. C'est l'articulation ultime de l'organisme avec son environnement; de son adaptation dépendent la survie des espèces et, pour l'espèce humaine, son étonnante emprise sur l'environnement. Les sens, les mouvements, la mémoire, les systèmes de communication constituent les terrains d'analyse permettant l'étude du développement, des apprentissages, du vieillissement... et des pathologies qui leur sont associées. Les sciences du comportement mettent ainsi en lumière la dimension épigénétique. Le support principal de cette grande flexibilité est le système nerveux porteur d'une histoire, phylogénétique bien sûr, mais où l'expérience individuelle et le milieu social sont étroitement intriqués. L'explosion des analyses du mouvement et le développement important de la modélisation ont permis à ce domaine de produire des résultats de plus en plus nombreux et de plus en plus fiables sur lesquels se fondent de nombreuses applications, notamment dans les domaines de la santé, de l'école et du travail.

Les neurosciences du comportement constituent une fenêtre d'entrée dans le fonctionnement du système nerveux particulièrement féconde. Ainsi la combinaison des techniques d'analyse du comportement associées aux techniques non invasives d'exploration cérébrale (imagerie notamment) donne lieu à de grandes avancées sur les liens « structure-fonction » : par exemple la dynamique temporelle des aires primaires (visuelle, auditive, motrice...) se dévoile grâce aux situations expérimentales proposées par les sciences du comportement. Il en va de même dans le domaine de la génétique et du comportement (transgènes notamment) où on voit apparaître une véritable problématique physiologique. Mais si le comportement et ses méthodes d'analyse sont pour le système nerveux le niveau d'intégration le plus élevé, elles sont le grain le plus fin pour d'autres champs disciplinaires : il en va ainsi pour l'articulation éthologie-écologie (par exemple comportement individuel et biologie des populations) ainsi que pour les sciences sociales, comme le montre la micro-économie par exemple.

Le développement cognitif

Quels sont les besoins du cerveau du nouveau-né pour développer ses compétences humaines ? Comprendre les mécanismes impliqués dans la réalisation des programmes génétiques qui président à la construction du cerveau, déterminer les règles génériques de l'intégration de l'information nerveuse et décrypter les mécanismes de leur interaction avec l'offre de l'environnement constituent des objectifs majeurs dans ce domaine.

Développement neurocognitif et société

Les découvertes sur les mécanismes de développement neurocognitif ont des retombées importantes sur nos conceptions de l'éducation et de l'enseignement. Dès la fin de la période fœtale, les réseaux du cortex commencent à s'organiser selon des règles endogènes et sous l'effet des stimulations de l'environnement. Dans certaines conditions, on peut assister à la disparition complète des effets précoces de l'environnement. La mise au jour des mécanismes et des règles de la plasticité cérébrale permet également de concevoir et d'adapter des prothèses et de proposer des rééducations. Les recherches sur les enfants à haut potentiel et les déterminants des dons exceptionnels, comme celles relatives aux troubles spécifiques des apprentissages, révèlent les mécanismes du développement cognitif. Des équipes du CNRS explorent les mécanismes de développement et d'apprentissage des compétences cognitives qui sont défaillants chez certains enfants et les mécanismes par lesquels des erreurs de développement du cerveau, d'origine génétique ou accidentelle, conduisent à des troubles spécifiques d'apprentissage.

Troubles du développement neurocognitif

Dans le cas de lésions cérébrales avec perte de substance, les recherches portent à la fois sur l'origine de ces accidents, sur les molécules susceptibles de limiter la perte de substance et sur les effets de cette limitation sur le développement des fonctionnalités cognitives des régions traitées. Dans les troubles envahissants du développement comme ceux observés dans l'autisme ou la schizophrénie, plusieurs équipes explorent conjointement les anomalies du développement cérébral et celles du développement mental. Des anomalies de fonctionnement des relations entre deux structures cérébrales sont aujourd'hui examinées par des équipes du CNRS et de l'Inserm comme origine précoce d'une maladie qui apparaît assez tardivement (à partir de 15 ans environ), la schizophrénie. Dans d'autres cas, comme celui de l'autisme, l'examen du développement de mécanismes très élémentaires de prise de l'information par le cerveau révèle, par exemple chez de très jeunes enfants autistes, l'existence de particularités de la perception visuelle. Ces particularités fournissent une piste pour révéler des anomalies cellulaires de développement du cerveau.

Développement neurocognitif et robots adaptatifs

Le chercheur en neurosciences cognitives et le concepteur de robots adaptatifs ont en commun le même type de questionnement : quelles propriétés doit avoir tel système pour qu'il puisse évoluer en s'adaptant à telle ou telle catégorie d'environnement ? Il n'y a par exemple pas de machines aussi performantes que l'Homme pour reconnaître les visages. Les solutions aux problèmes adaptatifs inventées par la nature inspirent déjà les concepteurs de machine.



Si l'on met dans la main d'un nouveau-né âgé de quelques heures un objet lisse A, ou de texture irrégulière B, puis qu'on lui montre visuellement A et B, il regarde plus longtemps l'objet nouveau B (réciproquement A) qu'il n'a pas tenu en main auparavant. Ceci implique que le cerveau à cet âge code certaines propriétés physiques de façon indépendante de la modalité d'entrée.

Analyser les comportements

Perception : la vision

La vision occupe parmi tous nos sens une place privilégiée. Son étude a logiquement suscité un intérêt sans cesse renouvelé et constitue depuis toujours un domaine largement pluridisciplinaire. Aujourd'hui, en France et au CNRS en particulier, la vision est l'objet de recherches d'un grand nombre d'équipes pluridisciplinaires, réparties sur l'ensemble du territoire national, selon trois grands axes thématiques.



© CNRS Photothèque - Amoviba.

Sujet en cours d'expérimentation devant un oculomètre. Cet appareil est capable d'enregistrer le parcours oculaire d'une personne en situation de lecture d'une page sur un écran.



© CNRS Photothèque - Laurence Médard.

Système de vision pour la capture et le suivi, en temps réel, du visage et des yeux d'un utilisateur assis en face d'un écran, afin de déterminer la direction de son regard.



© CNRS Photothèque - Hubert Raguet.

Robot aérien miniature OCTAVE (100 g), capable de suivre un terrain et d'atterrir automatiquement sous le contrôle de sa vision.

Neurophysiologie et neurobiologie de la vision

Les neurones de la rétine et les réseaux neuronaux des cortex visuels sont les éléments clés des circuits cérébraux de la vision. Il est aujourd'hui admis que la rétine représente une externalisation de notre cerveau vers le milieu environnant. Les études chez le chat et le singe, menées depuis de nombreuses années au CNRS, ont permis de décrypter les mécanismes de détection et de traitement des informations visuelles au niveau de la rétine et du cortex, chez l'adulte et en cours de développement. Les cortex visuels constituent, pour leur part, une superbe machine à identifier et localiser les objets du monde, et à guider les comportements. La compréhension de l'architecture de ces cortex, apportée par la neurophysiologie, s'est matérialisée dans des simulations neuromimétiques réalisées notamment par des chercheurs du CNRS. Les techniques d'imagerie fonctionnelle complètent chez l'Homme les grandes avancées effectuées chez l'animal par les neurobiologistes au cours du 20^e siècle.

De la psychophysique de la vision à la vision active

À la lumière des théories de l'information et de la communication, de celle des systèmes et de celle plus récente du couplage perception-action, on considère aujourd'hui que voir est en soi un comportement et on parle alors de vision active. La psychophysique et l'analyse des comportements moteurs constituent les outils de base permettant d'utiliser le mouvement des yeux comme un traceur pertinent des processus élémentaires de la vision. Percevoir et agir sont alors considérés comme deux versants indissociables d'un même comportement. Dans ce contexte, l'étude des influences de la perception visuelle sur l'élaboration et l'exécution du mouvement prend toute sa dimension. La mise en place d'une plateforme d'analyse du mouvement en réalité virtuelle, soutenue par le CNRS, permettra de recueillir l'ensemble des paramètres spécifiques du mouvement dans des situations environnementales où le sujet est immergé dans un espace tridimensionnel et confronté à l'ensemble des modalités sensorielles.

Vision du mouvement et robotique

Enfin, la perception visuelle du mouvement, le rôle de la vision dans le contrôle du mouvement suscitent un intérêt sans cesse renouvelé. Ces études, qui contribuent à une meilleure compréhension de notre perception du monde, sont avant tout motivées par la volonté d'améliorer les prothèses et autres techniques réparatrices susceptibles de soulager les non-voyants. Il s'agit non plus d'étudier la vision en soi, mais de déterminer comment elle permet la mise en place, la régulation et l'adaptation de comportements complexes, associée à d'autres modalités sensorielles telles que la proprioception, le sens vestibulaire, l'audition. La meilleure compréhension de ces mécanismes a incité un nombre croissant d'équipes CNRS à proposer des structures artificielles capables de détecter le mouvement, de reconnaître les objets, de guider des engins mobiles. Une démarche qui renforce l'interface entre neurosciences et robotique...

L'olfaction et l'audition

Chez l'Homme, tout comme le langage, les systèmes d'émission et de réception des sons ainsi que ceux qui président à la perception des odeurs représentent les modules de communication interindividuelle les plus importants. Ces deux entités constituent des agents essentiels du développement culturel.

L'audition

Un son pur ne possède qu'une seule fréquence alors que les sons musicaux sont composés d'une fréquence fondamentale et d'harmoniques, multiples de celle-ci. Les fréquences sonores sont traduites en terme de hauteur de son et la localisation spatiale des sons est obtenue, au niveau cérébral, par la comparaison des informations issues des deux oreilles. Les variations de pression de l'air mobilisent le tympan et la chaîne des osselets dans l'oreille moyenne. Les mouvements de la fenêtre ovale créent un mouvement du liquide contenu dans l'oreille interne qui mobilise les cellules ciliées de l'organe de Corti. C'est à ce niveau que les variations de pression sont transformées en mouvement des cils et codées en message sensoriel.

Les travaux les plus récents dans le domaine de l'audition concernent l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires qui sont impliqués dans la transduction du message mécanique en message électrique. Au niveau des cellules ciliées de l'organe de Corti, le rôle du calcium et des canaux potassiques a été précisé et des fonctions différentes ont été attribuées aux cellules internes et externes. Associés aux recherches concernant les trajets cérébraux centraux des modalités sensorielles auditives qui précisent, entre autres, les propriétés électrophysiologiques spécifiques du premier relais des informations auditives (le noyau cochléaire), l'ensemble des données acquises a certainement contribué à l'optimisation des implants cochléaires désormais efficaces chez les malentendants.

L'olfaction

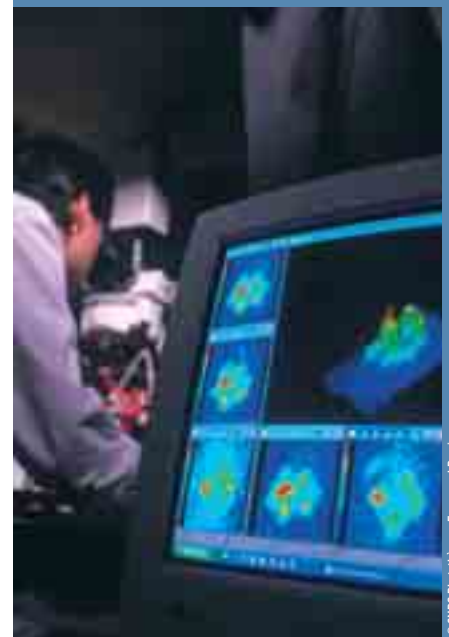
L'olfaction forme l'avant-garde de la sensorialité du sujet – *odoror ergo sum*. Sentir se manifeste avec les premiers mouvements respiratoires du nouveau-né. Les voies de l'odorat dans le cerveau sont en effet les plus précocement ouvertes lors de l'ontogenèse et offrent au nourrisson l'occasion de sa confrontation inaugurale avec le monde. Tous les comportements fondamentaux de l'espèce qui s'établiront par la suite au cours du développement demeurent profondément associés aux signaux olfactifs.

L'organe olfactif, loin de jouer un rôle accessoire parmi les appareils sensoriels, apparaît essentiel pour la survie d'un animal. La discrimination et la sélection des aliments, la détection des substances toxiques et des nourritures avariées, l'attraction et la reconnaissance des partenaires sexuels, l'établissement de liens parentaux et sociaux, manifestes chez l'animal et encore très présents chez l'humain, reposent sur une organisation neuronale complexe et bien particulière. Celle-ci suppose que les cellules sensorielles de la muqueuse olfactive (organe sensoriel de l'odorat) située dans la cavité nasale soient capables de contacter les aires spécialisées de notre cerveau. Fait remarquable, ces structures cérébrales sont capables de s'autorenouveler et sont en relation directe avec les processus émotionnels et mnésiques.

Une meilleure connaissance des caractéristiques de l'odorat permet donc, non seulement de faciliter la compréhension des bases neurobiologiques de l'olfaction, ce sens mal aimé plus important chez l'Homme que ne le veut sa réputation, mais aussi d'ouvrir une porte sur les phénomènes des émotions qui régissent inconsciemment nos instincts et nos souvenirs.



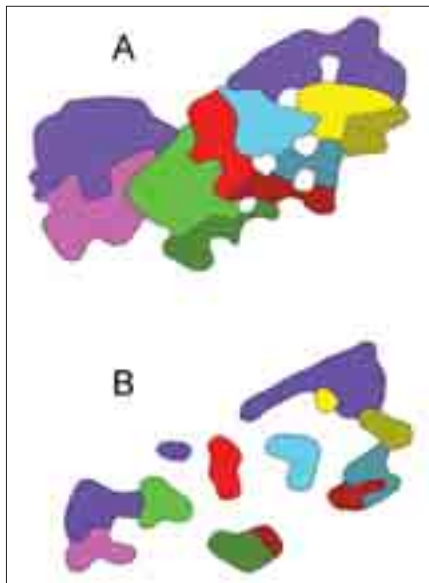
Nerf auditif après section de sa partie vestibulaire à gauche qui se rétracte, sa partie cochléaire, à droite, restant intacte. En bas le cervelet, et en haut, l'entrée du conduit auditif interne. Cette opération chirurgicale, réalisée sur des malades souffrant de vertiges invalidants, permet aux chercheurs de mettre en évidence le rôle du faisceau olivo-cochléaire dans le filtrage des fréquences audibles.



Imagerie calcique *in vivo* du cerveau d'insecte. Mise en évidence de zones d'activité (en réponse à des odeurs) dans le cerveau d'une abeille. Observation au microscope à fluorescence. Le cerveau de l'abeille vivante est baigné avec une sonde fluorescente spécifique du calcium, ce qui permet de suivre l'activité des structures nerveuses dans le temps, en mesurant les variations intracellulaires en ions calcium déclenchées par des stimuli olfactifs.

Plasticité des représentations du corps dans le cerveau

La plasticité du cerveau adulte des mammifères s'est imposée, depuis deux décennies, comme une évidence face au dogme d'une rigidité du système nerveux central. Ce concept novateur de plasticité cérébrale s'est développé à partir de travaux sur les représentations topologiques corticales correspondant point par point à la sensibilité cutanée ou à la mise en jeu des muscles.



A. L'immobilisation du membre antérieur, par un plâtrage d'une semaine chez le rat, entraîne un « gommage » (partie grisée) de la carte de sensibilité cutanée de ce membre dans le cortex.
B. Identification des processus adaptatifs individuels de compensation des déficits vestibulaires.

Des empreintes du vécu sensoriel : les neurocartes

Les neurocartes du cortex sont dotées de propriétés d'organisation générale semblables d'un individu à un autre. Mais la plasticité structurale et fonctionnelle des connexions synaptiques en font de véritables empreintes du vécu sensoriel. En effet, le nombre et l'efficacité de ces connexions varie en fonction de leur utilisation et les neurocartes se modifient de manière permanente. Elles sont façonnées par les stimuli liés à l'activité propre du sujet ou remodelées après des lésions, contribuant à la fois aux processus d'apprentissage et d'adaptation comportementale et à la restauration fonctionnelle après lésion nerveuse. Par exemple, les violonistes professionnels ou les aveugles lisant le braille présentent une hypertrophie de la représentation des doigts.

Processus fondamentaux de la plasticité

Une équipe de chercheurs CNRS s'intéresse aux influences modulatrices des systèmes cholinergiques et noradrénergiques liés à l'attention, la motivation et l'éveil sur l'activité et la plasticité des circuits neuronaux du cortex somesthésique durant les apprentissages. D'autres chercheurs étudient la réorganisation des neurocartes somesthésiques en relation avec les conditions environnementales et lors des comportements de discrimination tactile ou d'allaitement. Ils s'intéressent également au remodelage de ces cartes parallèlement à la récupération fonctionnelle après accident vasculaire cérébral, ainsi qu'aux effets neuroprotecteurs de substances anti-ischémiques. À l'aide de l'IRMf, une équipe CNRS en collaboration avec un centre hospitalier universitaire (CHU) étudie la réorganisation des aires somesthésiques et motrices chez des patients amputés ayant reçu une allogreffe des deux mains.

Domaines d'application

Le CNRS s'implique très activement, souvent en partenariat, dans la valorisation de recherches sur la plasticité des neurocartes cérébrales. Par exemple, pour améliorer la précision du geste chirurgical, des chercheurs travaillent sur son guidage par électrostimulation linguale au moyen d'un système qui transforme les images captées par une caméra en influx électrotactiles sur la langue. Un dispositif utilisant ce principe a été breveté pour éviter la formation d'escarres chez les handicapés moteurs. Des interfaces tactiles ont été développées pour permettre aux non-voyants de lire et de naviguer sur internet, et de mieux appréhender l'espace. Les recherches sur la plasticité cérébrale et les apprentissages contribuent également au développement d'interfaces homme-machine et d'humanoïdes.

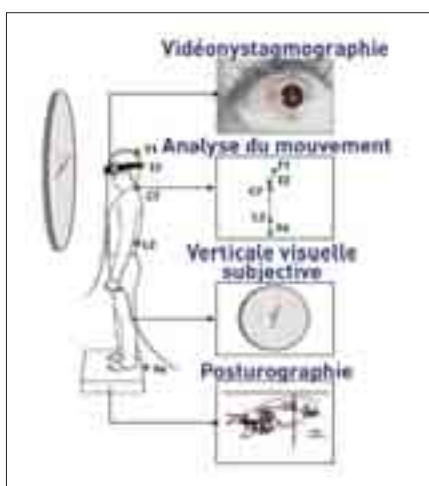


Schéma du protocole expérimental permettant d'obtenir des cartes corticales.

Intégration des entrées sensorielles vestibulaires

L'oreille interne contient à la fois la cochlée, organe de l'audition, et le labyrinthe (ou vestibule), dont les cellules sensorielles détectent l'orientation de la tête et ses déplacements dans l'espace. Le système labyrinthique fonctionne comme une véritable centrale inertielle en codant les accélérations angulaires et linéaires du segment céphalique. De récentes avancées en physiologie et physiopathologie du système vestibulaire ont des applications aux plans socio-économique et de la santé.

Des plateformes technologiques...

À la différence des autres systèmes sensoriels, les afférences vestibulaires sont soumises à un traitement central élaboré dès leur premier relais sensoriel. L'information vestibulaire converge avec d'autres modalités sensorielles au niveau des noyaux vestibulaires. Ces données hétéromodalitaires sont intégrées et participent à la reconstruction tridimensionnelle de la vitesse de déplacement de la tête dans l'espace. Ce traitement neuronal est à l'origine de messages pré moteurs vers la moelle épinière et le système oculomoteur, et de messages pré perceptifs vers les structures corticales. Ces messages nerveux sont impliqués fonctionnellement dans la régulation de la posture et de l'équilibre, le contrôle du regard, la représentation du corps dans l'espace et la navigation spatiale. Le développement de plateformes technologiques disposant de systèmes de stimulation vestibulaire naturelle et de méthodes modernes d'investigations anatomophysiologiques et fonctionnelles ont permis d'identifier chez les animaux plusieurs aires corticales de projection des informations vestibulaires à la jonction pariéto-temporale. L'IRMf a montré que le cortex vestibulaire pariéto-insulaire de l'Homme constituait l'équivalent de ces structures observées sur des modèles animaux. Des études récentes montrent son implication avec le cortex frontal dans la perception des déplacements du corps dans l'espace et la perception de la verticalité.

... aux applications pharmacologiques

Des patients vestibulodéficients unilatéraux présentent un grand vertige rotatoire, des troubles de la posture et de l'équilibre, des déficits oculomoteurs et perceptifs (désorientation spatiale et mauvaise perception de la verticalité). Une atteinte bilatérale liée au vieillissement se traduit par une forte ataxie à l'origine de chutes chez la personne âgée. Les recherches à caractère appliqué dans le domaine de la pharmacologie du vertige, de la rééducation vestibulaire et du transfert de technologies innovantes répondent donc à des préoccupations sociétales majeures. Des investigations sur modèles animaux ont montré le pouvoir antivertigineux de certaines molécules et déterminé leurs mécanismes d'action. Chez l'Homme, l'utilisation de dispositifs modernes d'analyse du mouvement et de posturographie dynamique, ainsi que de nouveaux outils mathématiques et logiciels de traitement du signal a permis d'améliorer le diagnostic et la rééducation en pathologie vestibulaire, et de proposer de nouvelles solutions pour la prévention de la chute chez la personne âgée.



Dispositif expérimental d'enregistrement chez le rat éveillé de l'activité cellulaire unitaire de neurones vestibulaires du tronc cérébral lors de stimulations vestibulaires linéaires réalisables dans les trois plans de l'espace.



Dispositif d'analyse de la régulation posturale chez l'Homme, constitué d'une plateforme translationnelle pour l'étude des déplacements du centre de pression au sol, d'un masque de vidéonystagmographie pour celle des mouvements oculaires, et d'un système 2D d'analyse du mouvement pour étudier l'orientation du corps dans l'espace.

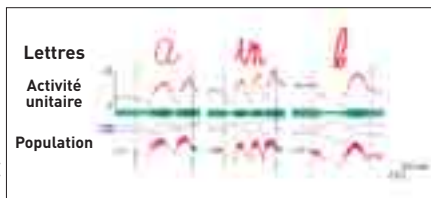
Le système proprioceptif, un sixième sens

Rechercher les bases neurobiologiques de la représentation que chacun a de lui-même, et notamment de ses propres actions, est une préoccupation forte des neurosciences intégratives et cognitives au sein du CNRS. Un vaste organe des sens distribué dans la totalité du corps, le système proprioceptif, informe en permanence le cerveau de l'état dans lequel il se trouve et lui décrit ses propres actions. Son dysfonctionnement prive les patients de toute conscience de leur corps et de toute possibilité d'agir. Les progrès accomplis dans la connaissance de ce sens de l'action ouvrent de sérieuses perspectives dans le domaine des apprentissages, de la rééducation du mouvement humain et des réalités virtuelles.



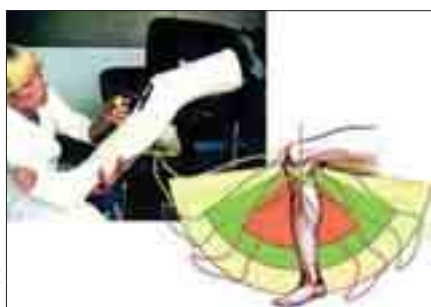
© Jean-Patrick Guérilaud.

Microélectrode utilisée dans l'étude de messages proprioceptifs. Sa pointe mesure 1 µm.



© Equipe de Jean-Pierre Roll.

Enregistrement d'une fibre sensitive proprioceptive par microélectrode chez l'Homme lors de l'écriture. Chaque lettre génère un message proprioceptif qui lui est propre.



© Equipe de Jean-Pierre Roll.

Rééducation proprioceptive de la mobilité articulaire lors d'une immobilisation par plâtre de la jambe. Les illusions de mouvement permettent au cerveau de conserver « l'image du mouvement ».

La proprioception raconte le corps et ses actions au cerveau

Le corps n'est jamais muet. Il raconte en permanence au cerveau l'état dans lequel il se trouve et toutes les actions qu'il accomplit. Les informations permettant cette écoute naissent au sein de plusieurs milliers de capteurs sensoriels hébergés dans nos muscles, nos articulations, nos tendons ou notre peau. Le sujet ignore tout de cet intense trafic neurosensoriel qui est à la base de l'image que le cerveau construit de l'identité propre du sujet. Cette ignorance a été levée par un laboratoire CNRS en capturant ce trafic nerveux lorsqu'il fait route vers le cerveau. Les messages proprioceptifs recueillis à l'aide de microélectrodes insérées dans des nerfs superficiels sont propres à chacune de nos attitudes corporelles et à chacun de nos gestes. Véritables « codes barres neuraux », les messages proprioceptifs constituent la signature de chacune de nos actions.

Où se cache la conscience de nos actions ?

Les progrès spectaculaires réalisés dans la connaissance des fonctions du cerveau humain sont dus, pour une large part, au développement récent de nouvelles technologies d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Ces méthodes rendent réaliste l'ambition de mettre les fonctions les plus sophistiquées du cerveau humain à la portée d'une analyse scientifique. Récemment ont été mises en évidence les régions de l'écorce cérébrale actives lorsqu'un sujet prend conscience d'une action. La seule perception d'un geste active des ensembles neuronaux spécifiques, d'où elle émerge certainement, mais aussi les structures motrices cérébrales chargées de son exécution. Ainsi, percevoir ou seulement imaginer une action c'est, en quelque sorte, déjà la faire.

Entretenir l'illusion à défaut de mouvements pour rééduquer

Mieux vaut nourrir le cerveau de chimères que de ne pas le nourrir du tout. C'est ce que des chercheurs ont démontré en évoquant, à l'aide de vibrations mécaniques, des illusions de mouvements d'un membre pourtant immobilisé par plâtre. La rééducation se révèle alors presque inutile lorsque le cerveau a reçu des informations proprioceptives artificielles lors de son immobilisation. La compréhension de l'organisation du système proprioceptif humain a fait de tels progrès qu'il est aujourd'hui possible de donner à une personne qui ne bouge pas la sensation qu'elle dessine ou qu'elle écrit. De plus, cette personne reconnaît quelques lignes comme étant écrites par elle alors qu'elle ne les a en réalité pas écrites. Ainsi, s'ouvrent des perspectives d'éducation ou de rééducation du mouvement, d'apprentissage linguistique et d'enrichissement des réalités virtuelles, limitées aujourd'hui à la vision et au toucher, par le mouvement.

Nouvelles approches de la motricité

En utilisant les réflexes et les potentiels évoqués corticaux, Sherrington et ses élèves ont pu mettre en évidence les différentes voies nerveuses et les centres sensoriels et moteurs. De nombreuses théories sur la programmation motrice ont depuis renouvelé les approches de la motricité, en s'appuyant sur une double évolution technologique et conceptuelle. Au CNRS, l'analyse intégrée des comportements moteurs, celle des réseaux neuronaux générateurs de patrons moteurs, la mise en évidence des propriétés des canaux membranaires contribuent à une meilleure connaissance de la physiologie de la motricité.

Les mécanismes cellulaires étudiés *in vitro*

Des cultures de neurones, des tranches de tissu nerveux, des préparations de cerveau-moelle embryonnaire permettent aujourd'hui d'analyser directement, à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques, les propriétés neuronales endogènes et les relations synaptiques dans les réseaux de neurones obtenus *in vitro*. Les réseaux moteurs n'échappent pas à cette analyse. Les chercheurs du CNRS savent désormais décrypter les processus de mise en place des systèmes moteurs au cours du développement. Chez l'adulte, la mise en évidence de phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme des activités neuronales ouvre des perspectives nouvelles dans le domaine de la plasticité des systèmes moteurs.

Activités unitaires chez l'animal ou chez l'Homme

La possibilité d'enregistrer, chez un animal libre de ses mouvements, l'activité électrique d'un seul neurone permet d'étudier le codage de l'information nerveuse liée au mouvement. Chez le rongeur se déplaçant dans une arène, chez un singe qui fléchit le bras, il est alors possible de corrélérer le comportement moteur à l'activité des neurones localisés dans les aires motrices corticales ou sous-corticales et de mettre en relation les paramètres temporels et spatiaux de la réalisation de l'action. L'apparition d'enregistrements multiples a permis de démontrer, au cours de tâches programmées, que les temps de réaction sont significativement réduits lorsque le sujet est en attente d'un signal d'exécution du mouvement. Chez l'Homme, l'analyse de mouvements volontaires du poignet démontre des couplages dans la décharge des unités motrices.

De la posture à l'action

Chez l'Homme, la motricité est finalisée et s'intègre totalement aux processus d'adaptation comportementale à l'environnement. L'étude du comportement moteur est réalisée au CNRS selon deux angles complémentaires qui associent neurosciences comportementales, psychologie cognitive expérimentale et biomécanique. Le premier angle d'étude requiert d'analyser les processus de coordination œil-tête-main. Le second, qui considère l'Homme comme un ensemble multiségmentaire articulé, s'intéresse aux processus adaptatifs impliqués dans la posture, l'équilibre et la locomotion. Cela permet d'établir les règles liant posture et exécution du mouvement. Déjà, des études réalisées au cours de l'ontogenèse ont permis d'établir que les réseaux de neurones moteurs et les processus qui contrôlent la posture et l'exécution du mouvement se mettent en place simultanément. La représentation mentale des actions accompagne cette maturation.

Nouvelles frontières dans l'étude des relations perception – action

Le cerveau se comporte comme un explorateur actif du monde. Pour décider de l'action à engager, le cerveau met en œuvre à la fois une perception multimodale et des processus de traitement qui configurent les informations en fonction des intentions du sujet. Le CNRS dispose des compétences interdisciplinaires pour comprendre les mécanismes sensorimoteurs mis en jeu lors du mouvement. À terme, diagnostic, thérapie et applications industrielles devraient bénéficier de cette exploration des bases neurales du mouvement.



Expérience pour l'étude en microgravité de l'anticipation motrice lors de la capture d'une balle.

Les lois de Newton inscrites dans les processus neuronaux

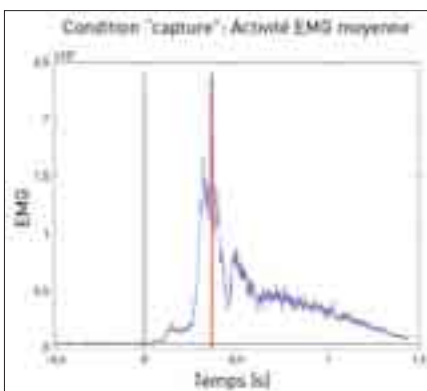
Lorsque l'Homme attrape un objet lourd, son cerveau induit à l'avance la contraction musculaire exactement nécessaire pour que la main ne bouge pas, même sous l'effet de la force d'impact. Pour anticiper ainsi les conséquences du mouvement, le cerveau dispose de modèles internes. L'effet de la gravité sur le corps a été mis en évidence par des expériences au sol et dans l'espace dans le cadre d'un laboratoire européen associé. Le cervelet et les ganglions de la base constituent des régions d'étude privilégiées. Les connaissances acquises concernent aussi bien le domaine de la neurologie, du sport, de la robotique que de la réhabilitation. Un programme européen de neurorobotique, dans lequel le CNRS est très impliqué, stimule la coopération entre neurophysiologistes et roboticiens.

Le guidage de la locomotion : un mécanisme cognitif ?

La locomotion est organisée de façon hiérarchique. Des mécanismes automatiques et cognitifs contribuent à son élaboration. La position de la tête du sujet, stabilisée par les capteurs vestibulaires, détermine la trajectoire locomotrice. Celle-ci suit les mêmes lois que celles qui gouvernent le guidage du mouvement. Le mouvement peut être capté par des caméras liées à des ordinateurs et les paramètres de la trajectoire sont alors analysés. Informaticiens et mathématiciens étudient avec les neurophysiologistes dans quelle géométrie le cerveau code l'espace pour générer des trajectoires. Les applications intéressent la neurologie, la réhabilitation et la robotique.

Le regard, un système hiérarchisé

L'organisation cérébrale des mouvements oculaires est composée d'un répertoire de sous-systèmes qui stabilisent le regard (réflexes vestibulo-oculaire et optocinétique), l'orientent et assurent l'accommodation. Certains processus sont automatiques et impliquent des structures sous-corticales comme le tronc cérébral et le colliculus supérieur. D'autres, plus cognitifs, impliquent le cortex frontal et préfrontal ainsi que les structures impliquées dans la mémoire. Pour comprendre ces processus, des modèles mathématiques du fonctionnement de ces réseaux neuronaux sont développés au CNRS. Des enregistrements directs de l'activité des structures cérébrales impliquées dans le contrôle du regard sont aujourd'hui réalisés chez des patients épileptiques pendant l'exploration préopératoire. Ces données peuvent être exploitées en ophtalmologie, en oto-rhino-laryngologie, voire dans le cas de troubles psychiatriques de la communication, comme l'autisme où le regard est un paramètre clé.



Enregistrement de l'activité musculaire anticipatrice d'un muscle du bras pendant la capture d'une balle.
En vert : départ de la balle.
En rouge : impact.

Le langage normal

C'est avec une facilité et une efficacité remarquables que tout individu normalement constitué parle et comprend une langue. Mais expliquer l'organisation fonctionnelle et structurale des langues, aussi bien que la manière dont le cerveau humain est capable de les parler et de les comprendre, relève d'une analyse complexe, fondamentalement interdisciplinaire, impliquant les approches de la linguistique, de la psycholinguistique et des neurosciences.

Mécanismes de la compréhension du langage

Il reste à l'heure actuelle très difficile d'examiner les mécanismes impliqués dans la production et la compréhension du langage aux niveaux génétique, biochimique ou même neuronal. Le développement des méthodes d'imagerie cérébrale permet l'étude des populations de neurones et des réseaux de structures cérébrales responsables de ces activités. Ces méthodes offrent ainsi la possibilité de tester la validité psychobiologique des théories linguistiques et des modèles psycholinguistiques de la production et de la compréhension du langage. Deux hypothèses antagonistes centrales, encore largement débattues aujourd'hui, peuvent ainsi être mises à l'épreuve et discutées :

- celle d'une organisation fonctionnelle modulaire, sérielle et hiérarchisée des différents niveaux de traitement impliqués dans l'activité de langage ;
- ou au contraire l'approche interactive, parallèle et distribuée.

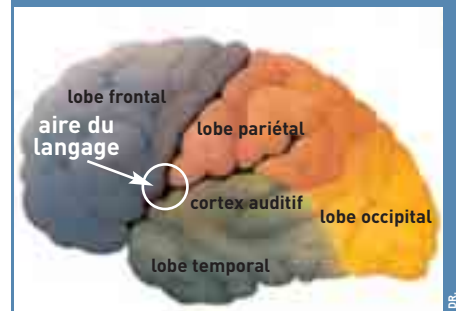
Ces hypothèses peuvent être testées en utilisant des méthodes d'imagerie très complémentaires.

Les méthodes d'imagerie indirectes

Grâce à l'IRMf et la TEP, il est possible de localiser, avec une précision de l'ordre de quelques millimètres, les aires cérébrales qui sont activées par la présentation d'un événement ou d'un traitement linguistique particulier. Ainsi, les aires temporales supérieures et les aires frontales inférieures de l'hémisphère gauche seraient préférentiellement activées lors du traitement linguistique. La question de savoir si un tel réseau est spécifiquement linguistique, comme supposé dans une perspective modulariste, reste cependant ouverte.

Les méthodes d'imagerie directes

L'utilisation de l'EEG, des potentiels évoqués (PEs), de la MEG, méthodes fondées sur l'enregistrement des variations de l'activité électrique ou magnétique cérébrale, offre une excellente résolution temporelle. Il est donc possible de déterminer, avec une précision de l'ordre de la milliseconde, à partir de quel moment les processus impliqués dans le traitement d'événements particuliers divergent. Les potentiels évoqués ont permis de montrer que l'Homme peut comprendre le sens d'un mot familier en quelques centaines de millisecondes, et de cerner dans quelle mesure les divers niveaux de traitement linguistique impliqués dans l'activité de langage sont réalisés indépendamment les uns des autres ou coopèrent à la construction du sens en contexte. Bien que ces questions soient toujours au centre d'importants débats, de nombreux résultats vont dans le sens d'une influence réciproque entre les différents niveaux de traitements linguistiques.



Localisation de l'aire du langage sur une carte du cerveau.

Le langage pathologique

Dans le domaine du langage, l'essentiel de la contribution de la neuropsychologie – qui étudie les relations mutuelles du cerveau et du comportement – réside dans la caractérisation fine des diverses perturbations linguistiques consécutives soit à des lésions cérébrales, focales (aphasies) ou diffuses (démences), soit à des troubles développementaux (dyslexie, par exemple). Cette discipline, qui contribue à la conception de thérapies de réhabilitation des troubles du langage, répond à une demande sociale importante en matière de santé publique.



© CNRS Photothèque - Christophe Lebedinsky.

Passation d'une épreuve évaluant le niveau de vocabulaire. Parmi quatre images, l'enfant doit choisir celle qui correspond au mot énoncé, par exemple canif, les images proposées étant celles d'un canif, d'un caniche, de ciseaux et d'un couteau.



© CNRS Photothèque - Christophe Lebedinsky.

Passation d'une épreuve de lecture qui vise à évaluer les compétences orthographiques. L'enfant doit choisir le bon mot parmi trois : un mot correct (par exemple, « pomme ») et deux intrus, l'un se prononce de la même façon que le mot cible mais n'a pas la même forme visuelle (« pome »), l'autre a la même forme visuelle mais pas la même prononciation (« pomme »).

Comprendre et caractériser le langage pathologique

La caractérisation des perturbations linguistiques combine, dans une dynamique éminemment interdisciplinaire, les méthodes d'analyse d'au moins trois disciplines :

- la linguistique, pour l'établissement des propriétés structurales des langues naturelles (et donc de celle du patient) ;
- la psycholinguistique, pour la définition des processus cognitifs sous-jacents au comportement verbal (en production, en compréhension, à l'oral comme à l'écrit) ;
- la neuropsycholinguistique, pour l'identification des corrélats cérébraux du langage.

Architecture fonctionnelle du langage chez les sujets sain et pathologique

L'étude des substrats neuronaux du langage et des mécanismes cérébraux déficients, parfois très spécifiques, ouvre une piste exceptionnelle pour l'appréhension, par extrapolation, de l'architecture fonctionnelle du langage dans le cerveau-esprit de l'être humain sain ou pathologique.

Dans ce domaine, les travaux se développent, tout particulièrement à l'heure actuelle, dans des structures de recherche transversales – des instituts fédératifs de recherche – impliquant entre autres partenaires des laboratoires CNRS.

Ces structures sont dotées de plateaux techniques permettant une approche non invasive chez l'homme sain ou pathologique, et d'un potentiel humain pluridisciplinaire indispensable au développement d'un domaine comme la pathologie du langage.

Réparer par des stratégies palliatives

Au delà de la caractérisation diagnostique fine des perturbations langagières, la neuropsycholinguistique s'attache également à étudier les stratégies palliatives, dont certaines sont mises en place par les patients eux-mêmes, ainsi qu'à concevoir des programmes thérapeutiques de réhabilitation, en collaboration cette fois avec les orthophonistes.

Raisonnement, mémoire, planification

Parvenir à dénouer le lien entre le fonctionnement du cerveau et la pensée est un enjeu majeur. La compréhension des substrats neuraux des activités cognitives les plus complexes, telles que celles impliquant la mémoire, le raisonnement ou encore la planification de l'action, a largement bénéficié, au cours des années récentes, des spectaculaires progrès technologiques et méthodologiques dans les domaines de l'exploration non invasive des fonctions cérébrales.

Mémoire et circuits nerveux

Les recherches sur la mémoire, qui montrent la pluralité des processus et des systèmes de mémorisation, ont conduit les chercheurs à réévaluer le rôle spécifique de différentes structures et circuits cérébraux. Grâce à l'imagerie cérébrale (TEP, IRMf, MEG), les structures cérébrales activées lors de l'exécution de tâches de mémoire peuvent être visualisées chez l'Homme. Les travaux menés au CNRS ont ainsi conduit à redéfinir le rôle de certaines régions cérébrales. L'hippocampe est impliqué dans les mémoires relationnelle et épisodique, l'amygdale dans la mémoire émotionnelle. Le codage et le décodage des informations sensorielles et motrices s'effectuent dans les structures corticales.

Planification et positionnement spatial

Imagerie cérébrale et calcique, enregistrements optiques et unitaires au sein d'une population de neurones, chez l'animal exécutant une tâche comportementale, ont permis de montrer, au niveau de l'hippocampe, la sélectivité des activations neuronales pour des informations de position et de direction. Les informations liées à la planification sont traitées dans le cortex frontal. Le domaine de la cognition spatiale est illustratif de cette approche qui requiert la convergence des neurosciences, de la psychologie et de la modélisation. Ces travaux montrent, de façon générale, la coopération entre différents réseaux neuronaux, notamment au niveau temporel. Leur fonctionnement implique également une propagation de l'activité neuronale dans des réseaux distribués, propagation qui met en jeu des mécanismes complexes de communication intra- et intercellulaire et de plasticité neuronale.

Raisonnement

Dans le domaine du raisonnement, les études se sont principalement intéressées au raisonnement déductif, qui permet de dériver des conclusions valides à partir de prémisses générales. Des recherches récentes du CNRS ont, par exemple, démontré que le raisonnement déductif repose sur des étapes fonctionnelles distinctes sous-tendues par des activités spécifiques. Dans le même esprit, des résultats convergents ont été obtenus chez l'Homme et chez le singe indiquant que le traitement des erreurs reposerait sur l'activation de certaines aires corticales comme le cortex cingulaire antérieur. Ces résultats sont particulièrement intéressants, dans la mesure où le traitement des erreurs est indispensable à la planification de l'action ainsi qu'à la gestion des conflits.



Cellules pyramidales d'hippocampe.

© CNRS Photothèque - Laurence Mélandri.



Test comportemental réalisé dans un dispositif de labyrinthe en Y.

© CNRS Photothèque - Paul Baroge.

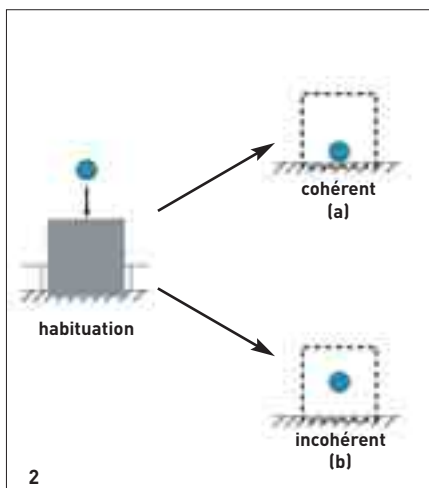
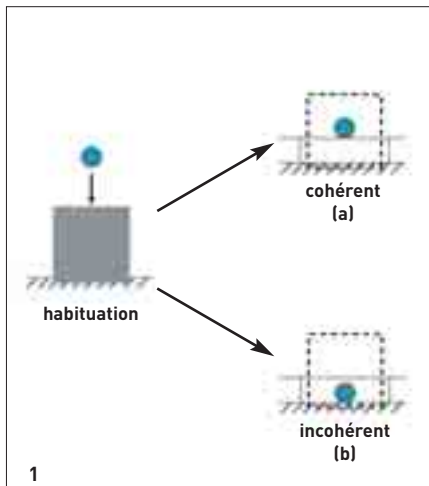


Au cours d'un apprentissage spatial, le rat construit à partir des éléments remarquables de l'environnement une carte spatiale qui lui permet de se repérer dans cet environnement. On étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires de cette mémoire.

© CNRS Photothèque - Serge Dettle.

Concept et développement cognitif

Qu'est-ce qu'un concept ? À quelles conditions une créature possède-t-elle des concepts ? Doit-elle parler une langue ? Ces questions préoccupent les philosophes depuis Platon et Aristote. Aujourd'hui, elles sont abordées de manière expérimentale en linguistique, en psychologie et en sciences cognitives.



© Pierre Jacob.

Le bébé est habitué à voir une balle tomber en chute libre dont la fin du mouvement est masquée par un écran.

1. Quand on relève l'écran, il voit la balle reposer (a) tantôt sur une table, (b) tantôt sous la table. Il est plus étonné de voir la balle sous la table.

2. Le bébé est plus étonné de voir la balle suspendue sans support (b) que reposant sur le sol (a).

Qu'est-ce qu'un concept ?

Un concept est un constituant de structures cognitives ou de représentations mentales plus larges traditionnellement appelées pensées ou jugements, dont la vérité ou la fausseté peut être évaluée ou débattue. Un concept est aussi l'objet de processus cognitifs de haut niveau, comme la reconnaissance ou l'identification perceptive, les tâches de mémorisation, les inférences logiques et les mécanismes d'acquisition des connaissances. L'information codée par un concept (par exemple le concept chien) doit être plus stable, plus abstraite, plus générale et moins riche que l'information véhiculée par un percept visuel (par exemple la vision d'un lévrier, d'un caniche ou d'un bouledogue) : l'expérience visuelle change à chaque fois, alors que le concept chien s'applique à tous les chiens. Les concepts humains exprimés par les mots « eau », « or », « tigre », « tournevis », « molécule », « sept », « savoir », « démocratie », « dieu » appartiennent-ils tous à un seul et même système cognitif homogène de traitement des informations ? Sont-ils acquis par les enfants à partir d'une seule base innée sélectionnée par l'évolution de l'espèce ? Le langage est-il impliqué dans l'apprentissage de tous les concepts ? Telles sont les questions sur lesquelles se penchent les chercheurs du CNRS.

Développement cognitif et représentation conceptuelle

Les psychologues du développement étudient systématiquement les capacités cognitives des bébés avant l'acquisition du langage, grâce à une méthodologie expérimentale non linguistique. On montre, par exemple, à un bébé de 4-5 mois le début du mouvement en chute libre d'une balle. La fin de la trajectoire est masquée par un écran opaque. Puis, on relève l'écran : tantôt le bébé voit la balle reposer sur le plateau plein d'une table, tantôt il voit la balle reposer dessous. On mesure la durée du regard du bébé dans chaque situation et on constate qu'il regarde plus longtemps la seconde, plus inattendue, que la première. On en déduit qu'il est plus étonné par le scénario incongru que par le scénario attendu. Cette méthodologie a démontré que les bébés et les primates disposent des mêmes systèmes cognitifs de base pour représenter le comportement des objets physiques, les propriétés géométriques de l'espace et pour estimer la quantité des objets qui les entourent. Des études réalisées notamment au CNRS ont montré que les bébés disposent de deux systèmes d'évaluation du nombre d'éléments inclus dans un ensemble. L'un de ces systèmes représente avec exactitude la taille des ensembles qui ont moins de quatre éléments. L'autre système représente approximativement les ensembles de taille supérieure. Comment les enfants plus grands et les adultes humains forment-ils leurs connaissances arithmétiques ? Comment créent-ils le concept arithmétique d'exactly sept ? Les données développementales, l'étude neuropsychologique de patients humains cérébrolésés et l'imagerie cérébrale de tâches de calcul chez l'adulte suggèrent que le langage est crucialement impliqué dans l'unification des deux systèmes d'estimation des quantités, qui demeurent disjoints chez le bébé.

La mémoire : aspects cellulaires et moléculaires

Comprendre les bases neurales de la mémoire et de ses pathologies est un des grands défis de la science moderne et un enjeu majeur de la recherche au CNRS. Ce domaine a connu ces dernières années un essor considérable des connaissances sur les bases cellulaires et moléculaires des grandes fonctions cognitives. Ces recherches fondamentales apportent un élan nouveau à la compréhension du fonctionnement du cerveau et au développement de nouvelles pistes à visée thérapeutique pour les traitements des dysfonctionnements mnésiques.

Plasticité cérébrale et mécanismes moléculaires de la mémoire

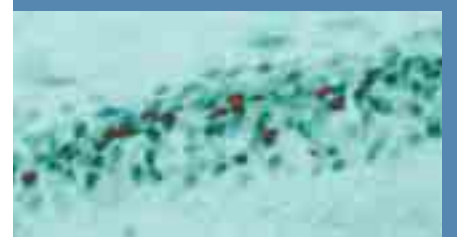
La formation des souvenirs repose sur l'extraordinaire capacité de plasticité du cerveau. Les approches neurophysiologiques et l'imagerie cellulaire chez l'animal ont permis d'identifier des circuits cérébraux impliqués dans différentes catégories de mémoire, d'explorer les dynamiques temporelles d'activation de ces circuits lors de l'encodage de l'information, et de décrypter certains codes d'activité neuronale support de cette information en mémoire. Des percées spectaculaires ont aussi été réalisées dans l'identification des mécanismes de plasticité du cerveau à la base du stockage des souvenirs. Les mécanismes intracellulaires impliqués dans la conservation de l'expérience vécue ont été en partie décryptés. Ainsi des équipes du CNRS ont caractérisé les voies moléculaires conduisant à l'activation de gènes codant des facteurs de transcription, véritables commutateurs moléculaires assurant le remodelage durable des réseaux neuronaux et la stabilisation des souvenirs. Un des grands défis du futur sera de comprendre les interactions entre niveaux d'organisation du cerveau, depuis les niveaux moléculaire et cellulaire, des micro- et macroréseaux neuronaux et de leur plasticité, jusqu'à l'expression des fonctions supérieures du cerveau.

Comprendre et traiter les dysfonctionnements neuropathologiques

Le progrès des connaissances sur les mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire a ouvert des horizons insoupçonnés pour l'analyse des dysfonctionnements responsables des troubles de la mémoire dans diverses pathologies mentales. Grâce aux avancées de la génétique moléculaire, au développement de modèles animaux de pathologies humaines et d'approches comportementales neurophysiologiques et moléculaires, les équipes du CNRS explorent les altérations spécifiques de mécanismes cellulaires et moléculaires de plasticité neuronale associées à des déficits sélectifs de mémoire lors du vieillissement, de maladies neurologiques, psychiatriques ou neurodégénératives. Les recherches permettront entre autres d'identifier des marqueurs endogènes et d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques : pharmacologie moléculaire, thérapie génique, greffes de cellules souches, stimulation centrale, effets de l'environnement. Les enjeux des neurosciences dans le cadre du postgénomique sont immenses puisqu'il s'agit non seulement de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau en relation avec les processus mentaux, mais aussi d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine biomédical et de répondre au coût économique et social que représente aujourd'hui l'incidence accrue du handicap cognitif et des maladies mentales.



L'activation de certaines synapses pendant l'apprentissage déclenche l'activation de mécanismes moléculaires conduisant à l'activation de gènes dans les noyaux des neurones. Ces mécanismes renforcent le réseau neuronal activé et permettent la conservation des souvenirs.



Coupe de cerveau montrant l'activation du facteur de transcription Zif268 dans les neurones du gyrus denté de l'hippocampe lors de l'induction de la plasticité synaptique (en haut) comparé au côté contrôle (en bas).

Contexte et problématique

La cellule nerveuse, unité fondamentale du système nerveux, possède des caractéristiques morphologiques spécifiques qui lui confèrent des propriétés fonctionnelles tout à fait particulières. L'arborisation dendritique du neurone reçoit des informations en provenance des cellules nerveuses environnantes, par l'intermédiaire de nombreuses synapses, localisées le long de ses branches.

La synapse constitue une zone privilégiée pour la transmission de l'information nerveuse, qui implique à la fois des mécanismes électriques et biochimiques utilisant des molécules particulières (ou neurotransmetteurs). La liaison du neurotransmetteur avec des protéines spécifiques situées sur la membrane du neurone cible induit des changements de perméabilité ionique entre l'extérieur et l'intérieur du neurone. Ces modifications du potentiel électrique local génèrent un courant qui sera transmis jusqu'au corps cellulaire du neurone. À ce niveau, les différents courants générés par la mise en jeu des synapses localisées sur les dendrites sont sommés. Si un seuil est atteint, un potentiel d'action est véhiculé dans l'axone jusqu'au niveau des terminaisons axoniques qui font synapses avec les dendrites d'un autre neurone, ou avec une cellule cible (muscle lisse ou strié, cellules sécrétrices d'hormones...).

La forme du neurone, la distribution et la localisation des synapses et des récepteurs aux neurotransmetteurs jouent un rôle fondamental dans l'expression de ses propriétés électriques intrinsèques. Si les propriétés du neurone, au niveau cellulaire, sont impliquées dans les processus de traitement de l'information, comprendre l'organisation de réseaux de neurones et leur fonctionnement en terme moléculaire, cellulaire, métabolique et électrique pour décrypter les composantes du code neural, constitue un objectif majeur de la recherche actuelle en neurosciences fonctionnelles.

Cette voie de recherche fondamentale pour décrypter l'information nerveuse implique un nombre important de laboratoires du CNRS.

Réseaux neuronaux : développement et plasticité fonctionnelle

La plasticité fonctionnelle des réseaux neuronaux est indispensable au développement du système nerveux, qui consiste non seulement en la formation de nouveaux circuits et connexions synaptiques mais aussi en la modification de la connectivité et des propriétés bioélectriques des neurones au sein de réseaux préexistants. Comprendre la dynamique et les mécanismes de cette plasticité nécessite la mise en œuvre d'approches expérimentales multidisciplinaires.

Maturation des réseaux générateurs de rythmes moteurs

Au cours du développement, les réseaux de neurones qui génèrent des mouvements rythmiques comme la respiration ou la locomotion constituent des modèles d'intérêt très utiles pour l'étude de la plasticité. Les comportements qu'ils génèrent sont facilement quantifiables et leur maturation fonctionnelle peut être décrite avec précision. Des préparations *in vitro* du système nerveux central d'amphibiens ou de rongeurs apportent des éléments qui sous-tendent cette plasticité. Chez le rat ou la souris, bien que fonctionnels dès la naissance, les réseaux locomoteurs spinaux subissent ensuite des remaniements. Cette maturation ontogénique est contrôlée par les voies neuromodulatrices issues du tronc cérébral qui modulent les propriétés cellulaires et synaptiques des neurones médullaires embryonnaires, et répriment transitoirement certaines voies inhibitrices intraspinales.

L'utilisation d'animaux génétiquement modifiés a également permis à des équipes CNRS d'importantes avancées dans l'étude du développement des réseaux neuronaux, comme les réseaux respiratoires chez la souris. Outre les informations concernant le contrôle génétique de la mise en place de ces circuits, les travaux sur ces animaux ont permis de mettre en lumière le rôle de neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la noradrénaline dans la réorganisation fonctionnelle au cours de la maturation.

Rôle de l'activité neuronale dans le développement des réseaux

Les mécanismes activité-dépendants jouent un rôle critique dans le développement pré- et postnatal des réseaux de neurones. Par exemple, dans l'hippocampe du rat en développement, les décharges spontanées de ces neurones contribuent à la formation et à la maturation de la connectivité GABAergique. Au stade précoce du développement, les synapses formées par ces futurs interneurons inhibiteurs sont excitatrices. Ainsi le GABA libéré par ces neurones, les seuls prématurément actifs, joue un rôle « pionnier » dans la spécification des futurs réseaux corticaux. Une activité spontanée précoce semble ubiquitaire dans la construction développementale des réseaux neuronaux de l'ensemble des structures cérébrales lors du développement du cortex somato-sensoriel primaire du rat nouveau-né. L'activité endogène du réseau et les informations sensorielles contribuent à la mise en place des coordinations sensorimotrices.

Ces recherches fondamentales sont un préalable nécessaire à la compréhension des dysfonctionnements développementaux et des pathologies du système nerveux central adulte.



© CNRS Photothèque - Laurence Midard.



© CNRS Photothèque - Crémieux/Creuzet.

En haut, l'amphibien xénope en métamorphose, modèle d'étude de la plasticité associée aux modifications de la morphologie corporelle. En bas, le rat nouveau-né, modèle d'étude de la mise en place et de la maturation des réseaux spinaux (locomoteurs), bulbaires (respiratoires) et corticaux.

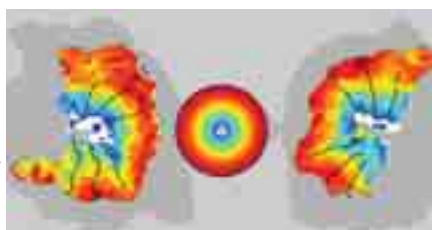


© CNRS Photothèque - Laurence Midard.

Observation de neurones GABAergiques dans le cerveau d'un rat.

Modélisation et interdisciplinarité en neurosciences

Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années à l'interface entre physique et neurosciences, grâce à la création de centres CNRS interdisciplinaires associant expérimentateurs et théoriciens dans l'étude de l'activité cérébrale. Les approches théoriques permettent la formalisation des données expérimentales et la suggestion d'expériences à partir des prédictions des modèles, mais aussi d'explorer l'impact de mécanismes élémentaires à différents niveaux d'intégration dont certains restent inaccessibles à l'observation. La synergie théorie-expérience bénéficie du développement de l'informatique. L'accroissement de la vitesse de calcul des processeurs permet ainsi de faire dialoguer en temps réel neurones réels et modèles simulés, avec un pas itératif inférieur à la milliseconde.



© Inserm - Segebarth.

Rétinotopie du cortex visuel chez l'Homme. Des modèles mathématiques appliqués au recueil d'activités en IRMf permettent de déplier l'anatomie du lobe occipital, la rendre comparable entre sujets et reconstruire le profil d'activation en fonction de l'excentricité rétinienne (échelle donnée par les anneaux colorés composant le disque central).

De nouveaux outils pour l'étude de la complexité

Au niveau microscopique, des modèles électriques réalistes de neurones biologiques prenant en compte la distribution spatiale sur le neurite des conductances intrinsèques et des synapses permettent d'étudier :

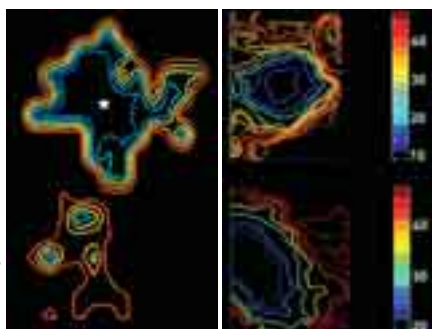
- la genèse et la rétropropagation de la décharge neuronale dans la dendrite ;
- la compartimentalisation des processus d'intégration cellulaire et leurs non-linéarités ;
- et l'importance de l'ordre temporel entre potentiels d'action pré- et post-synaptiques dans la plasticité synaptique.

Au niveau macroscopique des systèmes intégrés, les progrès de la théorie des réseaux de neurones permettent de mieux comprendre l'émergence d'états collectifs. En particulier, des travaux interdisciplinaires au CNRS ont montré que les connexions récurrentes du cortex cérébral ont un rôle crucial pour l'émergence ou l'amplification de la sélectivité fonctionnelle dans les systèmes sensoriels, et dans l'élaboration d'activité persistente dans les systèmes mnésiques ou décisionnels. Des études analytiques identifient dans quelles conditions des populations de neurones peuvent engendrer une diversité de répertoire d'oscillations synchronisées, allant des ondes lentes du sommeil jusqu'aux oscillations ultrarapides.

Impact des technologies hybrides en neurosciences fonctionnelles

La technologie du clamp dynamique, développée en particulier par des collaborations entre CNRS et Inserm, permet d'injecter intracellulairement un courant artificiel simulant le bombardement synaptique d'un réseau virtuel. Son utilisation dans des systèmes *in vitro* dépourvus d'activité spontanée biologique permet de réduire l'écart phénoménologique entre des préparations simplifiées (tranches et cultures) et des réseaux biologiques dont la récurrence synaptique est intacte.

Une autre application *in vivo* est la greffe en temps réel, au sein de réseaux fonctionnels, de superviseurs artificiels dont le « parler-neurone » n'est pas distinguable de celui de l'assemblée biologique. Cette technique, alliée à une meilleure compréhension du codage sensoriel et moteur dans les réseaux corticaux, devrait ouvrir de nouvelles voies dans le domaine des interfaces entre cerveau et machines (capteurs artificiels et substitution sensorielle, commande assistée par le cerveau de neuroprothèses).



© CNRS - Frégnac / Chavane / Grinwald / Weizmann.

Visualisation de la propagation d'activité visuelle évoquée le long de la connectivité horizontale dans le cortex visuel primaire du chat.

a. Simulation visuelle impulsionnelle dans un neurone du cortex visuel primaire enregistré intracellulairement.

b. Simulation visuelle ponctuelle, mesurée par des techniques de coloration sensible au potentiel (échelles colorées sur la droite).

Canaux ioniques cérébraux : découverte et applications pharmacologiques

Dans le tissu nerveux, les canaux ioniques ancrés dans la membrane des cellules nerveuses jouent un rôle particulier lors du transfert des informations à l'intérieur des réseaux neuronaux. L'identification de ces canaux ioniques dans le cerveau et la compréhension de leur mode de fonctionnement sont indispensables pour mieux cerner les modalités du traitement de l'information neuronale et pour développer une pharmacologie spécifique.

Un canal... des canaux...

Les canaux ioniques sont caractéristiques des cellules excitables et en particulier des neurones. Au niveau synaptique, leur association intime avec les protéines réceptrices aux neurotransmetteurs contribue aux échanges ioniques entre l'extérieur et l'intérieur du neurone, et à la naissance des potentiels synaptiques. Dans certains cas le canal ionique fait partie intégrante de la protéine réceptrice. La fixation du neurotransmetteur induit alors l'ouverture du canal. Par ailleurs, la perméabilité des canaux peut être dépendante du niveau de polarisation de la membrane neuronale. Au cours des dernières décennies, de nombreux types de canaux, spécifiquement perméables, en particulier au sodium, au potassium et au calcium, ont été décrits dans le tissu nerveux. Certains laboratoires du CNRS ont contribué à l'identification des gènes codant ces différentes familles de récepteurs.

Des outils pour caractériser l'activité des canaux ioniques

La technique de *patch clamp* a permis de caractériser les différents types de canaux et de déterminer leur spécificité. Dans le monde animal, certaines toxines synthétisées par différentes espèces (araignées, mollusques, scorpions, serpents) sont utilisées pour immobiliser leurs proies. Ces molécules bloquent spécifiquement différents types de canaux ioniques et constituent des outils pharmacologiques extrêmement efficaces pour mieux comprendre le fonctionnement des canaux ioniques et le mode d'action de leurs bloqueurs spécifiques. Dans ce contexte, plusieurs laboratoires du CNRS sont impliqués dans ce domaine de recherche qui, outre ses retombées fondamentales, trouve des applications nouvelles dans l'industrie phytosanitaire, au travers du développement de nouveaux insecticides plus sélectifs n'induisant pas de phénomènes de résistance et sans danger pour l'environnement.

Canaux calciques : de nouvelles fonctions récemment découvertes

Les canaux calciques sont uniques en étant à la fois acteur de l'excitabilité cellulaire, mais aussi en constituant la voie d'entrée du calcium qui contrôle dans la cellule de nombreuses fonctions physiologiques. Très récemment, une nouvelle famille de gènes engendrant des canaux calciques à bas seuil de type T a été mise en évidence. Une équipe de chercheurs du CNRS, associée à l'Inserm, a récemment montré l'implication des canaux calciques de type T, générés par le gène *CaV3.2*, dans la perception du message douloureux. Ces canaux sont très nombreux au niveau des nocicepteurs et le développement de nouvelles molécules antagonistes des canaux T pourrait être d'un grand intérêt pour la prise en charge symptomatique de la douleur chez l'Homme.



Modèle moléculaire de l'hanatorine qui entraîne un blocage des canaux potassium.

© CNRS Photothèque - Franck Aguilu.



Enregistrement de l'activité électrique unitaire d'un canal potassiumique.

© CNRS Photothèque - Laurence Médaud.



Localisation de canaux calciques sur l'arborisation dendritique de neurones moteurs.

© Christopher Henderson.

La plasticité synaptique, potentialisation et dépression

La recherche de modèles cellulaires de l'apprentissage et de la mémoire capte l'attention des neurobiologistes depuis plus de trente ans. La potentialisation à long terme (une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique), est longtemps restée l'unique candidat permettant de rendre compte des changements persistants dans la circuiterie neuronale au cours du développement et des diverses formes de plasticités qui dépendent d'une expérience comportementale. Aujourd'hui, d'autres plasticités impliquant non seulement les récepteurs synaptiques mais aussi les canaux ioniques qui régissent l'excitabilité des neurones pourraient aussi participer au stockage de l'information neuronale dans le cerveau.



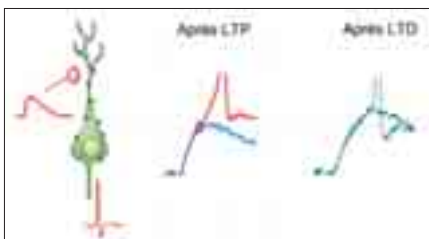
© Alfredo Zamora.

Synapse vue en microscopie électronique après cryofracture.



© Jean-Patrick Gélétaud.

Enregistrement d'un potentiel d'action.



© Dominique Debanne.

Probabilités de déclenchement d'un potentiel d'action par un potentiel synaptique après induction de la potentialisation à long terme (LTP) ou de la dépression à long terme (LTD) dans un neurone de l'hippocampe. La LTP est associée à une facilitation de l'intégration synaptique alors que la LTD est associée à une dépression de l'intégration.

Inscription d'information

La potentialisation à long terme (ou LTP) des synapses fonctionnant au glutamate a été découverte il y a plus de 30 ans mais c'est seulement depuis 15 ans qu'on en comprend vraiment les mécanismes. Elle est induite par une brève augmentation de la fréquence de stimulation de la synapse, ou en associant de manière répétée l'activation de la synapse à une dépolarisation postsynaptique. Plus précisément, selon le principe de Hebb, une information synaptique pertinente pour le neurone, c'est-à-dire qui produit un potentiel d'action, doit être renforcée. Dans les deux cas, l'induction de la LTP résulte de l'activation des récepteurs du glutamate de type NMDA (N-méthyl D-aspartate), véritables détecteurs de coïncidence, perméables aux ions calcium. L'élévation de calcium cytosolique active une cascade enzymatique complexe qui peut conduire à l'augmentation de l'efficacité ou du nombre de certains types de récepteurs du glutamate sur la synapse. Ainsi, une équipe du CNRS a récemment montré que la mobilité latérale de ces récepteurs sur la dendrite dépend de l'activité neuronale et de certaines protéines kinases impliquées dans la LTP.

Dépression des synapses : plus de plasticité ?

L'inscription d'informations au niveau des synapses peut, paradoxalement, aboutir à une perte de plasticité car une fois potentialisées, les synapses sont saturées. La propriété de réversibilité mise en avant par les théoriciens il y a 30 ans n'a été validée expérimentalement que beaucoup plus tard par la découverte de protocoles permettant « d'effacer » de manière reproductible une information déjà inscrite, mais peu utile pour l'organisme. Suivant le principe de Hebb, une information synaptique non pertinente pour le neurone doit être réprimée. Ainsi, la dépression à long terme (ou LTD) des synapses glutamatergiques est induite si la réponse du neurone (le potentiel d'action) précède systématiquement la réponse synaptique.

Au delà de la synapse...

La plasticité fonctionnelle ne se limite pas exclusivement aux modifications de la transmission synaptique et il est maintenant établi que les changements synaptiques sont associés à des modifications de l'excitabilité neuronale qui sont fonctionnellement synergiques. L'enjeu actuel est d'en comprendre les règles et d'identifier les canaux ioniques impliqués ainsi que les mécanismes qui président à leur régulation. Cette voie est explorée par plusieurs laboratoires du CNRS.

La biorobotique

La nature recèle des solutions originales à des problèmes complexes ; leur compréhension peut déboucher sur des applications innovantes. En témoignent les nombreuses réalisations bioniques inspirées de structures biologiques : en 1894 l'aile d'avion inspirée de l'aile de cygogne, en 1948 la bande Velcro inspirée de la bardane, en 2002 les vitres autonettoyantes inspirées de la feuille de lotus.

Reconstruire pour mieux comprendre

La biorobotique est bioinspirée ; elle relève autant de la bionique que de la biomimétique. Toutefois, elle se penche non pas tant sur les structures biologiques que sur le comportement animal et les circuits nerveux sous-jacents. Qu'elles soient vivantes ou non-vivantes, les machines autonomes ont à lutter contre les contraintes sévères du monde réel auxquelles les systèmes neurosensoriels du monde animal ont remarquablement su faire face. La biorobotique est donc une science transdisciplinaire qui se nourrit des neurosciences et du comportement animal, mais fait aussi appel à maintes notions de physique et de chimie, ainsi qu'aux méthodes d'analyses, de formalisation et de simulation propres aux sciences de l'ingénieur. La force de la biorobotique est de pouvoir faire d'une pierre deux coups.

- Transcrire en une technologie accessible à l'homme – par exemple l'électronique – un principe extrait de la complexité du vivant et le mettre en œuvre à bord d'une machine intelligente, par exemple un capteur, un actionneur, ou un véhicule autonome, terrestre, aérien ou spatial. La démarche s'inspire en particulier des nombreux systèmes sensorimoteurs du monde animal, qui s'expriment souvent avec le plus de brio chez les arthropodes, cent fois plus vieux que l'homme dans l'évolution.
- Apporter en retour, par cette construction physique, un éclairage nouveau et pertinent sur le principe biologique invoqué, en déceler la robustesse et les limites, proposer et réaliser de nouvelles expériences biologiques susceptibles de le mettre en défaut et améliorer ainsi, par itérations, la compréhension du vivant.

Des machines intelligentes pour de nombreuses applications

Depuis vingt ans déjà, la biorobotique s'est développée au CNRS grâce aux sciences de la vie, aux sciences pour l'ingénieur, et plus récemment aux sciences de l'information et de la communication. Les chercheurs du CNRS ont donné naissance à des robots neuromimétiques, terrestres ou aériens tous inspirés de principes sensorimoteurs élucidés chez la mouche ou chez l'Homme, et qui sont venus enrichir notre compréhension du vivant tout en donnant naissance à divers brevets de capteurs ou de pilotes automatiques innovants.

Récemment, le soutien pluriannuel du programme *Robea* a permis à d'autres équipes CNRS de développer les projets *Rabbit*, *Psikharpax*, *SimBioMan*, *RobocCoq*, *EcoVia* et *robot-anguille*. Tous reposent sur une inspiration biologique plus ou moins marquée, et si la plupart d'entre eux n'ont pas encore dépassé le stade de la simulation sur ordinateur, la formalisation des problèmes et la confrontation des résultats avec les données neuroéthologiques sont déjà garantes d'un riche retour vers la biologie.

La biorobotique est un outil nouveau, développé au CNRS, qui permet d'accéder à la compréhension du comportement animal et humain et aux mécanismes de traitements nerveux sous-jacents tout en offrant un immense champ d'applications.



Routage des composants électroniques permettant au robot-mouche d'éviter les obstacles. Ce réseau régulier rappelle ceux des aires visuelles des vertébrés et des insectes.



Le robot-mouche (12 kg) navigue à 50 cm/s dans un champ d'obstacles en détectant le flux optique engendré par sa propre locomotion.



Grâce à un œil reproduisant le microbalayage rétinien découvert dans l'œil de mouche, le robot aérien OSCAR (100 g) est capable de fixer un contraste et de le suivre du regard.

© CNRS Photothèque - Nicolas Franceschini.

© CNRS Photothèque - Nicolas Franceschini.

© CNRS Photothèque - Hubert Baguet.

Contexte et problématique

Les propriétés intrinsèques du tissu cérébral adulte, les comportements observés, chez l'adulte, dans l'ensemble des espèces du règne animal sont strictement liés aux processus mis en œuvre au cours du développement pré- et postnatal. Le plan de construction des cerveaux du phylum animal et la maturation des éléments fondamentaux qui les constituent sont des facteurs clés garants du fonctionnement cérébral chez l'adulte. L'occurrence de dérèglements précoces, au cours de la vie fœtale ou périnatale, peut conduire chez l'adulte à l'expression de maladies qui touchent spécifiquement le système nerveux. C'est ainsi qu'aujourd'hui les études menées sur le développement cérébral apportent sans aucun doute des éléments nouveaux pour la compréhension des mécanismes impliqués dans l'acquisition des propriétés fondamentales des neurones et de leurs réseaux et sur leurs conséquences en termes de fonctionnalité. Ces recherches au cours du développement s'ancrent à la fois sur les champs disciplinaires des neurosciences moléculaires, cellulaires et fonctionnelles et sur ceux des neurosciences cognitives.

Du simple réflexe aux actions les plus complexes liées, chaque modalité sous-tendue par l'activité d'un ou plusieurs réseaux de neurones implique une mise en place progressive au cours du développement cérébral. Cette maturation échelonnée dans le temps résulte à la fois de l'expression de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux qui régulent l'expression génique. Les processus moléculaires et cellulaires mis en jeu lors de la mise en place des réseaux de neurones, de leur maturation et de leur différenciation sont encore loin d'être totalement connus. Alors que l'on croyait que les neurones ne pouvaient plus se diviser dès la naissance, la découverte très récente, dans certaines zones du cerveau adulte, de cellules souches neurales et progénitrices issues de leur division apporte un intérêt croissant aux études sur le développement cérébral. Ces cellules qui ont gardé des potentialités de type embryonnaire représentent, sans conteste, une source prometteuse pour, à terme, développer des stratégies de remplacement, en particulier dans les affections neurodégénératives. Néanmoins, l'utilisation routine de la greffe de ces cellules dans le système nerveux adulte malade demandera encore de nombreuses études et essais expérimentaux chez l'animal par des équipes de neurobiologistes du CNRS.

Gènes architectes, développement du tronc cérébral et fonctionnement des réseaux de neurones

Certains aspects de notre comportement sont-ils fixés par les gènes et transmis héréditairement ? L'une des réponses à cette interrogation sur les relations entre gène et comportement réside certainement en partie dans les mécanismes qui conduisent à l'émergence des premières activités cérébrales dans le tube neural des embryons.

Le rhombencéphale, un modèle de choix pour étudier ces activités

Le rhombencéphale est l'une des vésicules qui apparaît à l'avant du tube neural et où se développent les systèmes neuronaux « réticulaires » responsables des comportements respiratoire et alimentaire, des régulations cardiovasculaires, des cycles de vigilance et de bien d'autres fonctions vitales. Cette région du système nerveux est probablement la mieux connue du point de vue des gènes architectes, responsables de la régionalisation du tube neural aux stades précoces du développement embryonnaire. L'invalidation des gènes Hox montre que ceux-ci sont responsables de la régionalisation antéropostérieure du rhombencéphale. Plus en aval dans le réseau des interactions transcriptionnelles du rhombencéphale, les gènes impliqués dans la production de neurones sérotoninergiques, ou d'ensembles fonctionnels comme l'arc réflexe du système neurovégétatif autonome ont été identifiés au stade précoce chez l'embryon humain. Les neurobiologistes ont montrés que ces gènes étaient impliqués dans la maturation des réseaux neuronaux et dans les comportement postnataux en dépit du remodelage et de la plasticité qui caractérise l'ensemble du développement fœtal.

L'apport des outils d'inactivation génique

En utilisant des outils d'inactivation spécifique de certains gènes, plusieurs équipes du CNRS ont montré leur implication dans la construction de réseaux de neurones dont les propriétés fonctionnelles sont spécifiques. Ainsi les gènes Hox et le facteur de transcription Krox-20 jouent un rôle dans la maturation du module respiratoire parafacial. En revanche le module respiratoire pré-Bötzinger résulte de spécifications plus tardives dépendant du gène MafB. Ces stratégies d'inactivation génique sont aussi utiles pour comprendre les pathologies respiratoires postnatales, y compris chez l'Homme.

Sélection, conservation ou élimination de réseaux neuronaux

Au cours du développement, l'expression de gènes architectes détermine en partie le plan d'organisation fonctionnelle des circuits neuronaux. Si cette hypothèse est correcte, une modification du réseau transcriptionnel embryonnaire pourrait désorganiser le réseau existant ou produire des composants neuronaux nouveaux. L'inactivation du gène Hox 1, étudiée par des chercheurs du CNRS, fait apparaître un système neuronal surnuméraire dont les cellules ne sont pas éliminées pendant le développement fœtal et contrôlent la fréquence de la respiration après la naissance. Ainsi, le réseau des gènes Hox pourrait intervenir dans la sélection, la conservation ou l'élimination de circuits neuronaux fonctionnels au cours du développement et de l'évolution. Une meilleure connaissance des anomalies géniques précoces serait bénéfique pour comprendre et soigner certaines maladies qui chez l'adulte résultent de dysfonctionnements embryonnaires.



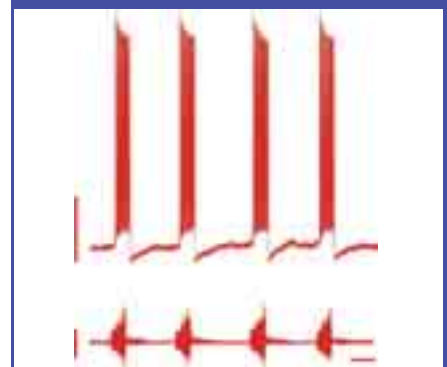
Types neuronaux adultes à la jonction pontomésencéphalique. Malgré la complexité anatomique des différentes populations cérébrales (ici, en rouge groupes dopaminergiques A8 et A9 ; en vert, cellules cholinergiques du tegmentum pontin), les gènes architectes de l'embryon influencent l'organisation fonctionnelle des circuits adultes.

© Jean Champagnat.



Segment du rhombencéphale de poulet isolé chirurgicalement du reste du cerveau embryonnaire et se développant *in ovo*. Les gènes architectes qui s'expriment dans ce segment, en particulier Krox-20 (en brun), sont suffisants pour la maturation du module neuronal respiratoire parafacial.

© Gilles Fortin.

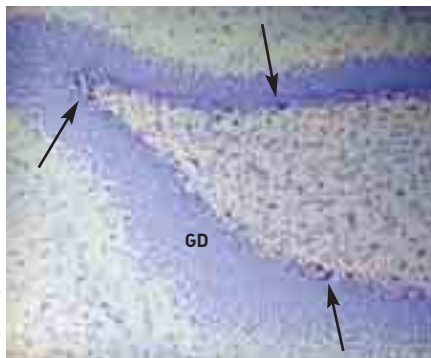


En haut : activité d'un neurone « réticulaire » responsable du comportement respiratoire. En bas : chaque bouffée correspond à l'activation du diaphragme. La mise en marche de ces neurones dépend en grande partie du développement précoce du tube neural.

© Jean Champagnat.

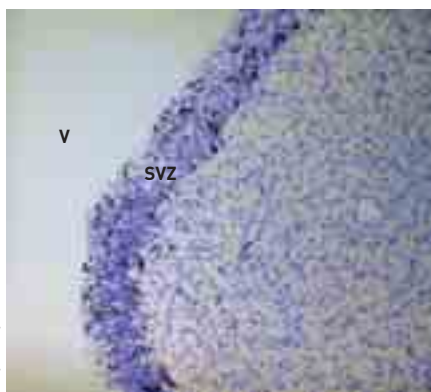
Neurogenèse et morphogenèse chez l'adulte

Des cellules neurales particulières ont été récemment caractérisées dans le système nerveux central des rongeurs et de l'Homme adulte. Baptisées **cellules souches**, elles présentent des propriétés de multipotence, c'est-à-dire qu'elles peuvent, dans certaines conditions de différenciation, générer les trois types cellulaires majeurs du système nerveux : neurones, oligodendrocytes, astrocytes. Cette découverte pose la question de leur rôle dans le fonctionnement du cerveau. Elle ouvre également des perspectives thérapeutiques, en offrant des solutions originales pour la réparation du système nerveux lésé.



© Myriam Cayre.

Coupe frontale du gyrus dentelé de l'hippocampe. L'immunomarquage au BrdU, un analogue de la thymidine qui s'incorpore à l'ADN lors de sa réplication, permet de mettre en évidence des cellules qui continuent de proliférer dans le cerveau adulte (flèches) pour générer de nouveaux neurones. Contre-coloration au crésyl violet.



© Myriam Cayre.

Coupe frontale de zone sous-ventriculaire (SVZ) permettant de voir par la même technique citée ci-dessus de nombreuses cellules engagées dans le cycle cellulaire. La SVZ est la principale niche de cellules souches dans le cerveau adulte.

Neurogenèse et plasticité cérébrale chez l'adulte

Les cellules souches neurales et les cellules progénitrices issues de leur division ont été mises en évidence dans l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire du cerveau, à l'aide d'un marqueur de réplication cellulaire. Les cellules ainsi générées, neurones et cellules gliales, s'intègrent au gyrus dentelé de l'hippocampe et au bulbe olfactif.

Les physiologistes et comportementalistes tentent de comprendre le rôle de cette neurogenèse dans les fonctions cognitives ou olfactives et plus généralement sa participation à la plasticité du système nerveux. Ces travaux bénéficient des modèles transgéniques fournis par les généticiens, et s'appuient sur la combinaison des techniques de biologie cellulaire, d'électrophysiologie, d'imagerie et d'analyses comportementales.

Vers une thérapie cellulaire

De nombreuses pathologies du système nerveux central sont caractérisées par une dégénérescence de cellules neuronales ou oligodendrocytaires. Une thérapie efficace pourrait consister en un remplacement cellulaire. Deux approches sont envisagées, faisant appel aux connaissances qui sont en voie d'acquisition dans ce domaine. L'une étudie les conditions qui permettront de diriger les cellules souches adultes vers les sites lésés et de les intégrer dans des réseaux fonctionnels. L'autre consiste à propager ces cellules souches en culture puis à les transplanter dans le système nerveux sous forme de « neurosphères » (des petits amas cellulaires), en se référant aux données acquises sur des modèles animaux de pathologies telles que la sclérose en plaques, l'ischémie cérébrale ou la maladie de Parkinson.

Influence des facteurs génétiques et épigénétiques

Une question de biologie fondamentale, qui déterminera l'utilisation thérapeutique potentielle des cellules souches neurales, est l'élucidation des programmes génétiques et la maîtrise des signaux de l'environnement qui permettent la régulation de leur nombre, de leur activation, de leurs propriétés de migration et d'intégration dans les réseaux existants. Ce domaine est en progression rapide grâce à des coopérations entre neurobiologistes et biologistes du développement, qui ont accumulé des données sur les mécanismes de la neurogenèse développementale dans divers modèles biologiques (des invertébrés au macaque).



Conclusion

Les recherches dans le domaine des neurosciences offrent aujourd'hui un nouveau visage : les progrès de l'imagerie cellulaire, ceux liés à l'amélioration des techniques d'imagerie fonctionnelle et métabolique, les avancées dans l'analyse des signaux électriques, l'apport de la génomique et de la protéomique... donnent une nouvelle dimension à la compréhension du cerveau en fonctionnement et permettent d'établir des corrélations étroites, spatiales et temporelles, entre les régions cérébrales activées et les processus mis en jeu lors de l'exécution d'une tâche simple ou lors de l'expression de comportements plus élaborés.

C'est dans ce contexte technologique que les neurosciences intégratives vont se développer dans les deux décennies à venir, mais les avancées dans la compréhension des mécanismes relatifs au traitement de l'information au niveau cérébral, chez l'Homme, devront également bénéficier de l'expérimentation menée chez les primates. Extraire les règles génériques de fonctionnement du système nerveux dans la complexité fonctionnelle du vivant, comprendre et ouvrir des pistes nouvelles pour identifier les supports biologiques de l'émergence de la pensée constituent des enjeux majeurs de la recherche en neurosciences pour ce troisième millénaire.

Mieux comprendre pour mieux guérir est également une voie essentielle à emprunter pour découvrir de nouvelles molécules actives et pour construire de nouveaux protocoles thérapeutiques susceptibles de soulager nombre de malades atteints de maladies qui touchent le système nerveux. Cette quête est indispensable en particulier dans le domaine des maladies neurodégénératives lourdement handicapantes pour les sujets atteints et pour leur entourage.

La pluridisciplinarité et l'interdisciplinarité seront, sans aucun doute, garantes de progrès à la fois dans le domaine des neurosciences fondamentales et appliquées.

Cette plaquette est éditée par la Délégation à l'information scientifique et technique (DIST) du CNRS.

Remerciements à tous les chercheurs qui ont contribué à la réalisation de ce document.

Responsable des publications institutionnelles : Stéphanie Lecocq (01 44 96 45 67)

Coordination : Anne-Solweig Gremillet, Stéphanie Lecocq et Jean-Pierre Ternaux

Recherche iconographique : Marie Bacquet et Christelle Pineau

Conception graphique : Laura Slawig

Adaptation graphique et exécution : Sarah Landel

Impression : Caractère

Septembre 2005

FOCUS

SEPT.
2005

www.cnrs.fr



CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
3, RUE MICHEL-ANGE 75794 PARIS CEDEX 16 • TÉL. 01 44 96 40 00 • TÉLÉCOPIE 01 44 96 53 90