

CABINET DE CURIOSITÉS SOCIOLOGIQUES chronique de Gérald Bronner



Qui marche sur la Lune ?

La photographie d'un « homme » marchant sur la Lune a animé la communauté des internautes. Notre capacité à reconnaître des formes et des visages humains partout, héritée de nos ancêtres, en serait la cause.

L'homme a marché sur la Lune : pas de doute sur ce point, malgré quelques théories insensées prétendant le contraire. Cet homme s'appelait Neil Armstrong et il fit « un pas de géant pour l'humanité ». La question est ici différente : y a-t-il à l'heure où vous lisez ces lignes un homme se promenant tranquillement sur notre satellite naturel ? C'est une question que certains de nos concitoyens ont cru devoir poser à la vue d'une photo troublante obtenue grâce à *Google Moon* (un service qui permet de voir des images de la Lune fournies par satellite) : la silhouette d'un individu cheminant sur le sol lunaire.

Cette apparition mystérieuse a bien entendu fait le tour du Web, entraînant dans son sillage son lot désormais habituel d'élucubrations. Finalement, nous n'avons pas beaucoup changé depuis le XIX^e siècle où le *New York Sun* publia un canular connu sous le terme de *Moon hoax* affirmant que des observations faites par télescope avaient permis d'apercevoir des formes de vie humanoïdes sur la Lune.

Une observation méthodique a montré que ce marcheur lunaire n'était rien d'autre que la projection d'une ombre de cratère. Cette confusion vient d'un phénomène connu sous le nom de paréidolie qui vient du grec *para* (faux), et *eidolon* (apparence), et qui qualifie notre capacité à voir des éléments formels dans ce qui n'est qu'informel, par exemple des animaux ou des visages dans des nuages ou des taches sur un support.

Ces phénomènes suscitent, un peu partout sur la planète, de curieuses proces-

sions. Ainsi, sous une autoroute de Chicago, des milliers de pèlerins se massent depuis que, selon eux, l'image de la Vierge Marie serait apparue sur un mur de béton. Cette forme n'est qu'une combinaison de taches diverses, mais elle n'en inspire pas moins la dévotion. Et que dire de l'engouement suscité, à Clearwater en Floride, en 1999, par l'apparition de la Vierge sur la vitre d'un building et qui attira un million de personnes ?

La capacité à percevoir des formes dans la production de phénomènes aléatoires est une disposition constante de l'esprit humain qui pourrait être un héritage biologique d'un

Quand la technologie se met au service de nos réflexes les plus ancestraux, l'homme préhistorique refait son apparition...

temps où elle constituait un avantage sélectif face à un ennemi ou un prédateur. Elle permettait, par exemple, de distinguer un homme ou un animal à l'affût dissimulé dans un bosquet. Ainsi, dans un contexte hostile, mieux vaut avoir trop d'imagination que pas assez, et anticiper des dangers... qui n'existent pas. Ceux, parmi nos ancêtres, qui étaient dotés de cette imagination du pire avaient plus de chances de survivre que les autres.

Mais, aujourd'hui, ce réflexe dont nous avons hérité est devenu encombrant dans une société qui produit de plus en plus d'images. La probabilité que le hasard engendre des formes qui paraîtront signifiantes à l'esprit victime de paréidolie

dépend du nombre d'images disponibles. Cet esprit considérera que ces formes (le visage d'un barbu qu'il prendra pour le Christ, par exemple) sont trop improbables pour avoir été produites par le hasard.

Ce raisonnement confond les catégories du particulier et du général. En d'autres termes, il est vrai qu'une tache de graisse ou d'humidité a une chance infinitésimale de former quelque chose qui ressemble au visage de la Vierge ou à la silhouette d'un homme marchant sur la Lune. Toutefois, il est faux de considérer que la chose est impossible. Elle devient même banale si l'on considère le

nombre colossal de taches d'humidité qui se forment chaque jour dans le monde, et que l'on met à disposition de tous des outils susceptibles de les repérer. Ainsi, chaque année, le hasard produit des figures qui, en raison des dispositions naturelles de l'homme à

percevoir du sens dans ce qui n'en a pas ou des formes dans l'informe, sont interprétées comme des signes. Ici, c'est le Christ, là le Bouddha ou Lénine, selon la sensibilité de chacun. Quand la technologie se met au service de nos réflexes les plus ancestraux, l'homme préhistorique refait son apparition dans notre contemporanéité. Et un mauvais réflexe fait alors une bonne histoire, ou une bonne photo que partagent des centaines de milliers d'internautes...

Gérald BRONNER est professeur de sociologie à l'Université Paris-Diderot.

Voir : <http://www.mirror.co.uk/news/world-news/who-man-moon-strange-figure-4044903>

DÉCRYPTER LE CERVEAU : les outils du XXI^e siècle

Rafael Yuste et George Church

**Comment le cerveau produit-il nos pensées
et nos émotions ? Pour le comprendre, les scientifiques
devront disposer d'outils permettant de scruter
l'activité des circuits cérébraux neurone par neurone.**

Malgré un siècle de recherches actives, les scientifiques ignorent toujours ce qui se passe dans l'organe de moins d'un kilogramme et demi qui est le siège de toute activité consciente humaine. Beaucoup ont essayé de s'attaquer à ces questions en examinant les systèmes nerveux d'organismes plus simples. En fait, 15 années se sont écoulées depuis que les chercheurs ont cartographié les connexions de chacune des 302 cellules nerveuses du nématode *Caenorhabditis elegans*. Pour autant, le schéma de câblage de ce minuscule ver n'a pas permis de comprendre comment ces connexions donnent naissance à des comportements même rudimentaires, tels que l'alimentation et la reproduction.

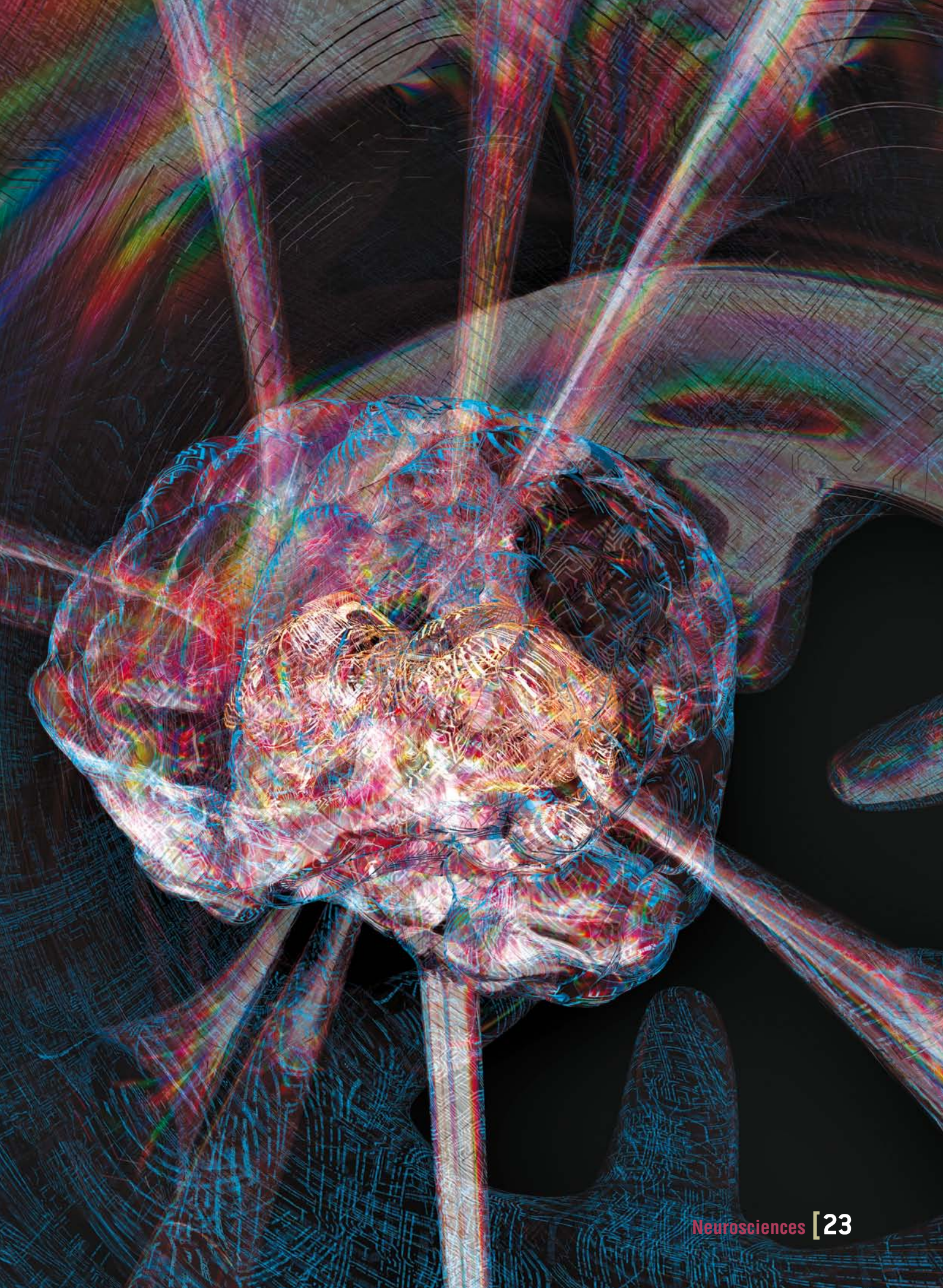
Chez l'homme, la difficulté rencontrée pour établir un lien entre anatomie et comportement est encore plus grande. Les médias font régulièrement état d'imageries cérébrales montrant que des zones particulières du cerveau s'activent lorsqu'on se sent rejeté, lorsqu'on parle une langue étrangère, etc. Ces annonces peuvent donner l'impression que les techniques actuelles fournissent de nouvelles connaissances fondamentales sur le fonctionnement du cerveau. C'est une fausse impression.

Un exemple notable de cette illusion est une étude récente largement médiatisée, où l'on a identifié une cellule cérébrale particulière qui a émis un signal électrique en réaction à la vue du visage de l'actrice américaine Jennifer Aniston. Bien qu'ayant fait sensation, la découverte du « neurone Jennifer Aniston » ne nous avance pas beaucoup. Nous sommes toujours dans la plus totale ignorance de la façon dont les impulsions

L'ESSENTIEL

- Le cerveau et son fonctionnement restent l'un des grands mystères de la science.
- De nouveaux outils, permettant d'analyser le fonctionnement de circuits formés d'une multitude de neurones, sont nécessaires pour progresser.
- Plusieurs techniques d'enregistrement ou de contrôle de l'activité de circuits cérébraux entiers commencent à voir le jour.
- Des projets de grande envergure sont dévolus à cet aspect, notamment l'initiative BRAIN aux États-Unis.

Bryan Christie



électriques de ce neurone influent sur la capacité de reconnaître le visage de Jennifer Aniston et d'établir un lien avec la série télévisée *Friends* où joue cette actrice. Pour que le cerveau reconnaisse l'actrice, un vaste ensemble de neurones doit probablement s'activer, neurones qui communiquent entre eux à l'aide d'un code non encore déchiffré.

Le neurone Jennifer Aniston est aussi un bon exemple de la croisée des chemins à laquelle se trouvent les neurosciences. Nous disposons de techniques permettant d'enregistrer l'activité de neurones isolés dans le cerveau humain. Mais pour progresser vraiment, les chercheurs ont besoin de nouvelles techniques qui leur permettront de sonder et de modifier l'activité électrique de milliers, voire de millions, de neurones – des techniques capables de déchiffrer ce que l'Espagnol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), pionnier de la neuroanatomie, appelait « les jungles impénétrables où de nombreux chercheurs se sont perdus ».

Un besoin criant de nouvelles techniques

Avec de telles percées méthodologiques, on pourrait, en principe, combler peu à peu les lacunes dans notre connaissance de la succession des événements qui se déroulent entre l'activation des neurones et la cognition (perception, émotion, prise de décision) et, en fin de compte, la conscience elle-même. Le déchiffrement des schémas précis de l'activité cérébrale sous-jacente à la pensée et aux divers comportements fournira également des informations essentielles sur le dysfonctionnement des circuits neuronaux dans des troubles psychiatriques et neurologiques tels que la schizophrénie, l'autisme, les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson.

Des appels à des fonds en avant des techniques d'étude du cerveau ont commencé à être entendus en dehors des laboratoires. De fait, l'administration du président américain Barack Obama a annoncé l'année dernière le lancement d'une vaste initiative en faveur du développement de neurotechnologies innovantes, nommée BRAIN (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*, ou Recherches sur le cerveau par le développement de neurotechnologies innovantes). Cette initiative constitue, dans ce second mandat du président, l'effort le plus visible consacré à la science lourde, la « Big Science ».

■ LES AUTEURS



Rafael YUSTE est professeur de sciences biologiques et de neurosciences à l'Université Columbia, aux États-Unis. Il codirige l'Institut de la fondation Kavli pour la science du cerveau.



George CHURCH est professeur de génétique à l'Université Harvard, aux États-Unis.

Le cerveau humain en chiffres

- Une masse d'environ 1,3 à 1,5 kilogramme, dont 80 % sont constitués par le cortex
- De l'ordre de 86 milliards de neurones, dont 16 milliards pour le cortex
- Un nombre similaire de cellules non neuronales
- Un cortex de quatre millimètres d'épaisseur et présentant une surface de 2,5 mètres carrés
- 10^{13} à 10^{15} connexions synaptiques
- 20 % de la consommation d'oxygène par l'organisme

Le projet BRAIN, initialement financé à hauteur de 100 millions de dollars (74 millions d'euros) en 2014, vise à développer des techniques permettant d'enregistrer les signaux électriques et chimiques émanant de cellules cérébrales beaucoup plus nombreuses, voire de régions entières du cerveau. BRAIN vient compléter d'autres grands projets de neurosciences menés en dehors des États-Unis. Le projet *Human Brain Project* (Projet du cerveau humain), financé par l'Union européenne, est un effort de recherche de 1,2 milliard d'euros sur dix ans, qui vise à élaborer une simulation informatique de l'ensemble du cerveau. D'ambitieux projets ont également été lancés en Chine, au Japon et en Israël. Le consensus mondial qui pousse actuellement à investir dans la recherche sur le cerveau rappelle d'autres initiatives d'après-guerre de recherches scientifiques et technologiques concentrées sur des priorités nationales urgentes : l'énergie et l'armement nucléaires, l'exploration spatiale, l'informatique, les énergies alternatives, le séquençage de génomes. Désormais, c'est le siècle du cerveau qui s'ouvre à nous.

Retracer comment les cellules cérébrales forgent le concept de Jennifer Aniston (ou une autre entité mentale) constitue pour le moment un obstacle insurmontable. Cela exige de passer d'une mesure effectuée sur un seul neurone à la compréhension de la façon dont une assemblée de neurones établit des interactions complexes pour créer une entité globale – ce que les scientifiques nomment une propriété émergente.

La résistance mécanique ou l'état magnétique d'un matériau, par exemple, émergent des interactions d'une multitude de molécules ou d'atomes. Considérons par exemple des atomes de carbone. Les mêmes atomes peuvent se lier pour former soit du diamant, le plus dur des matériaux, soit du graphite, si mou qu'il permet d'écrire avec sur du papier. Dureté ou mollesse, ces propriétés émergentes ne dépendent pas des atomes pris isolément, mais de l'ensemble de leurs interactions.

De la même façon, le cerveau présente probablement des propriétés émergentes qui restent totalement inintelligibles si l'on examine des neurones isolés ou même si l'on dispose d'une image grossière de l'activité de grands groupes de neurones. La perception d'une fleur ou le rappel d'un souvenir d'enfance mettent en jeu l'activité de circuits cérébraux qui véhiculent des

signaux électriques à travers des chaînes complexes de centaines ou de milliers de neurones.

Une tentative visant à franchir cet obstacle consiste à dresser une carte des connexions anatomiques (ou synapses) qui relient les neurones, une entreprise nommée connectomique (*voir la figure 1*). Le Projet du connectome humain, récemment lancé aux États-Unis, fournira un schéma structurel du câblage du cerveau. Toutefois, comme pour le ver nématode, ce schéma n'est qu'un point de départ, puisqu'il n'indique pas les signaux électriques fluctuants associés aux processus cognitifs.

Comment enregistrer l'activité des neurones ?

Dans les méthodes classiques les plus fines pour mesurer l'activité neuronale, des électrodes en forme d'aiguilles enregistrent la décharge d'un seul neurone, événement qui correspond à l'émission d'un « poten-

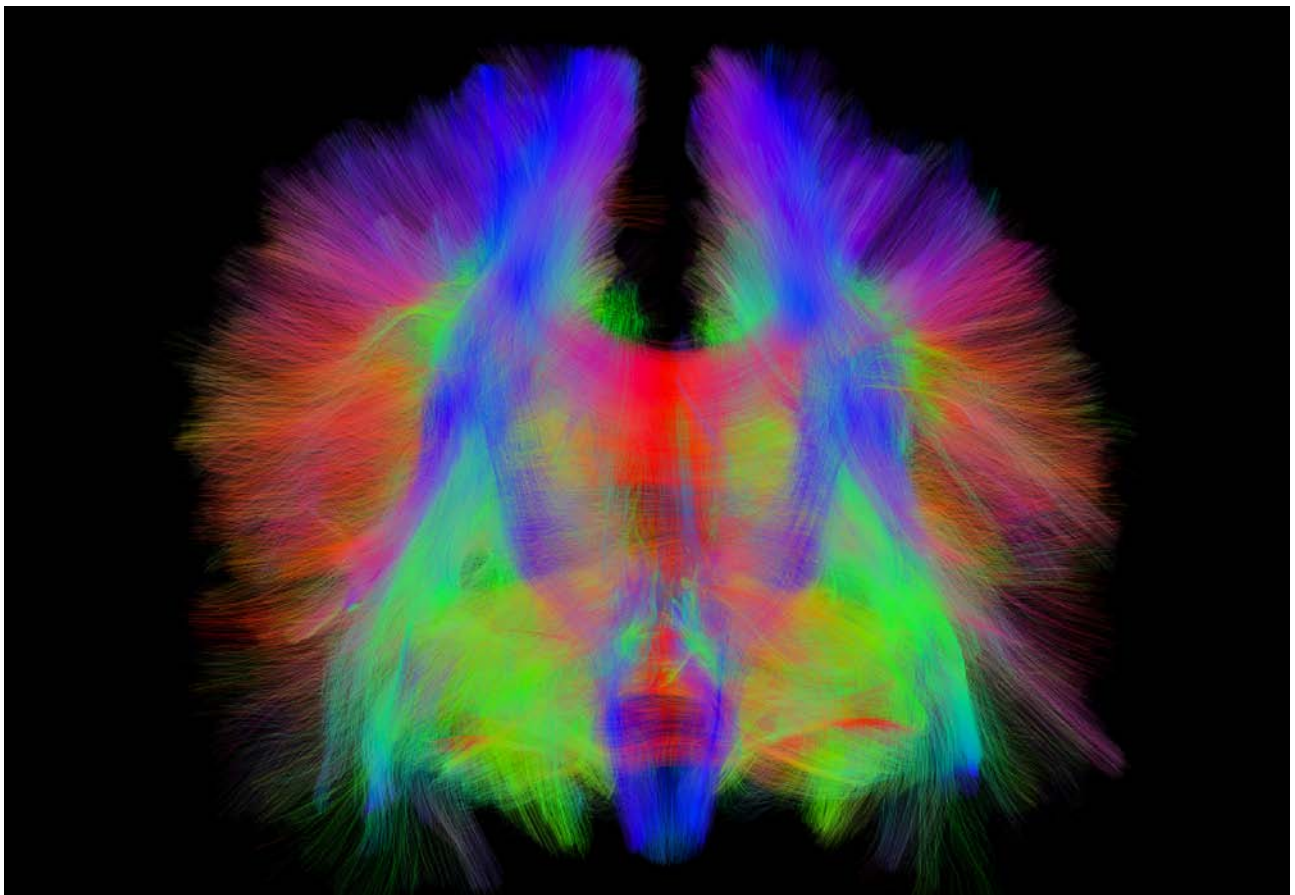
tiel d'action ». Cette impulsion électrique est déclenchée par la réception de signaux chimiques d'autres neurones. Quand un neurone reçoit une stimulation appropriée, le voltage dans la membrane externe de la cellule s'inverse. Ce changement provoque une ouverture des canaux de la membrane et une entrée d'ions positifs (de sodium, de calcium, etc.) dans la cellule. Cet afflux produit à son tour un potentiel d'action, qui parcourt la longue projection de la cellule, l'axone, et déclenche la libération d'un signal chimique vers d'autres neurones, lesquels continuent ainsi à propager le signal.

Enregistrer l'activité d'un seul neurone revient à essayer de suivre le déroulement d'un film en haute définition alors qu'on ne voit qu'un seul pixel. C'est aussi une technique invasive qui peut endommager les tissus cérébraux lorsque les électrodes y pénètrent.

À l'autre bout de l'échelle, les méthodes permettant de suivre l'activité des neurones

à travers le cerveau entier sont aussi inadéquates. Dans l'électroencéphalographie (EEG), technique bien connue et inventée par Hans Berger dans les années 1920, des électrodes placées sur le crâne mesurent l'activité combinée de plus de 100 000 cellules nerveuses sous-jacentes. L'EEG enregistre les variations rapides, à l'échelle de la milliseconde, du signal électrique, mais elle ne peut distinguer les neurones qui sont actifs.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui produit des images où les zones cérébrales actives sont représentées en couleurs, enregistre l'activité dans l'ensemble du cerveau de façon non invasive, mais les résolutions temporelle et spatiale sont faibles. Chaque élément de l'image ou voxel (pixel tridimensionnel) correspond à environ 80 000 neurones. De plus, l'IRMf ne suit pas directement l'activité neuronale, mais enregistre les variations correspondantes du flux sanguin dans les voxels.



Pew-Thian Yap, laboratoire MIND (Université de Caroline du Nord)

1. LA CONNECTOMIQUE a pour objectif d'établir la carte de toutes les connexions neuronales du cerveau. L'image ci-dessus représente ainsi les voies suivies par les fibres de la substance blanche, composée essentiellement d'axones. Dans cette reconstruction obtenue par la technique d'IRM de diffusion, les couleurs codent l'orientation des fibres : rouge pour la direction gauche-droite, vert pour la direction avant-arrière et bleu pour la direction dessus-dessous.

Pour accéder aux schémas d'activation du cerveau dans l'espace et le temps, les chercheurs ont besoin de nouveaux détecteurs capables d'enregistrer les signaux de groupes de plusieurs milliers de neurones.

Les nanotechnologies peuvent aider à réaliser des enregistrements à grande échelle. Des prototypes incorporant plus de 100 000 électrodes sur une base de silicium ont été construits ; de tels dispositifs permettraient d'enregistrer l'activité électrique de dizaines de milliers de neurones de la rétine. Poussée plus avant, cette technologie permettrait d'empiler ces ensembles d'électrodes en structures tridimensionnelles, de miniaturiser les électrodes pour éviter de

léser les tissus et d'allonger le dispositif pour pénétrer profondément dans le cortex cérébral, la couche externe du cerveau. On enregistrerait ainsi l'activité électrique de milliers de neurones chez un patient humain, cellule par cellule.

Les électrodes ne sont que l'un des moyens de suivre l'activité neuronale. Des méthodes allant au-delà de l'utilisation de détecteurs électriques font leur apparition dans les laboratoires. Les biologistes commencent à se servir de techniques conçues par des physiciens, des chimistes et des généticiens pour visualiser des neurones vivants chez des animaux vaquant à leurs occupations quotidiennes.

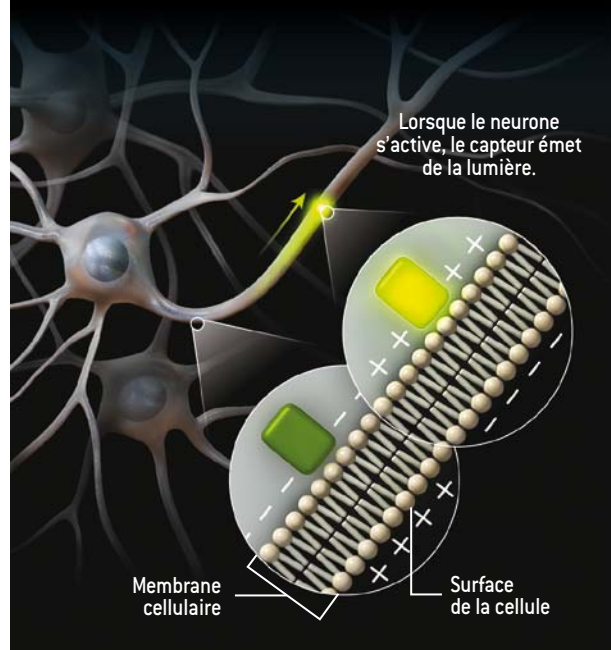
Les travaux de Misha Ahrens et ses collègues, à l'Institut médical Howard Hughes, aux États-Unis, laissent entrevoir ce que l'avenir pourrait nous réserver. L'année dernière, ces chercheurs ont obtenu des images de l'activité des neurones de l'ensemble du cerveau de la larve de poisson zèbre. Ce poisson est l'un des organismes préférés des neurobiologistes, parce que l'espèce est transparente au stade larvaire, ce qui permet d'observer facilement l'intérieur de son corps, et notamment son cerveau. Les chercheurs ont modifié génétiquement les neurones du poisson zèbre pour qu'ils deviennent fluorescents lorsque des ions calcium pénètrent dans la

À L'ÉCOUTE DE MILLIONS DE NEURONES

Les neurobiologistes ont besoin de moyens plus efficaces et moins invasifs pour observer les circuits cérébraux, où des signaux électriques passent d'un neurone à l'autre. Toute un éventail de techniques, certaines déjà utilisées et d'autres n'existant encore que dans l'imagination des chercheurs, pourraient aider les scientifiques à enregistrer les signaux de milliers, voire de millions, de neurones. Elles remplaceront les anciennes méthodes peu précises, qui nécessitent souvent l'utilisation de sondes électriques invasives.

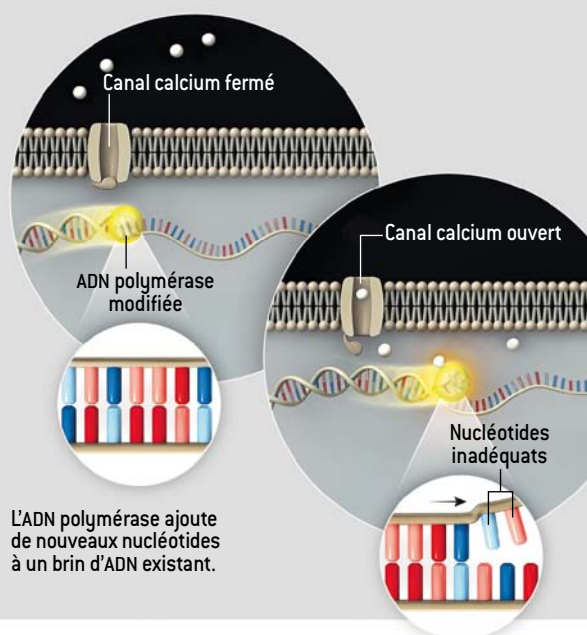
Imagerie de voltage

Dans cette technique, on implante un colorant au sein du neurone afin de déterminer si la cellule est active. Il constitue un capteur, qui émet une fluorescence lorsque le champ électrique à travers la membrane cellulaire change de polarité ; cela se produit quand un signal électrique passe. Un détecteur (*non représenté*) enregistre l'événement et peut aussi suivre l'activité de nombreux autres neurones, marqués à l'aide du même colorant.



Une bande d'enregistrement constituée d'ADN

Une approche radicalement nouvelle, celle de la bande d'enregistrement moléculaire, consisterait selon l'un des scénarios à placer à l'intérieur d'une cellule, mais près de sa surface, un brin d'ADN de séquence de nucléotides connue. Une enzyme, de l'ADN polymérase modifiée, ajouterait ensuite de nouveaux nucléotides qui se lieraient aux premiers pour former un double brin d'ADN (*à gauche*). Lorsqu'un neurone s'active, des ions calcium pénètrent par un canal venant de s'ouvrir dans la membrane. Cet afflux entraîne l'ajout par l'enzyme d'un nucléotide erroné, erreur qui pourrait être détectée lors du séquençage ultérieur du brin d'ADN.



Emily Cooper

cellule après son activation. Un nouveau type de microscope éclairait le cerveau du poisson zèbre en projetant un feuillet de lumière sur l'organe, pendant qu'un appareil photo effectuait des prises de vue toutes les secondes.

Suivre l'activité d'un cerveau entier

La technique utilisée, l'«imagerie calcique», qui avait été inaugurée par l'un de nous (R. Yuste) pour enregistrer l'activité électrique de circuits neuronaux, a permis de suivre l'activité de 80 pour cent des 100 000 neurones du poisson zèbre (voir la figure 2). L'expérience a montré que lorsque la larve du poisson zèbre est au repos, de nombreuses zones de son système nerveux s'activent et s'éteignent suivant des schémas mystérieux. Depuis que l'électroencéphalographie existe, les chercheurs savent que le système nerveux est, pour l'essentiel, toujours actif. L'expérience réalisée sur le poisson zèbre laisse espérer que grâce à des techniques plus poussées, on pourra relever un défi majeur en neurosciences : comprendre l'activation spontanée et incessante de grands groupes de neurones.

L'expérience du poisson zèbre n'est qu'un début, car les neurosciences ont besoin de techniques encore plus performantes pour que l'on comprenne comment l'activité cérébrale engendre des comportements. De nouveaux microscopes doivent être conçus pour visualiser en trois dimensions l'activité cérébrale. De plus, l'imagerie calcique est trop lente pour suivre l'activation rapide des neurones et elle est également incapable de mesurer les signaux inhibiteurs qui ralentissent l'activité électrique de la cellule.

Des neurophysiologistes, en collaboration avec des généticiens, des physiciens et des chimistes, essayent d'améliorer des techniques optiques qui enregistrent directement l'activité des neurones en détectant les variations de potentiel électrique dans leur membrane. Des colorants dont les propriétés optiques varient avec le voltage, et qui seraient soit fixés à la surface du neurone, soit intégrés à la membrane elle-même par

génie génétique, pourraient faire mieux que l'imagerie calcique. Cette technique alternative, l'«imagerie de voltage», permettrait à terme d'enregistrer l'activité électrique de chacun des neurones d'un circuit entier.

Cependant, l'imagerie de voltage n'en est qu'à ses débuts. Les chimistes doivent augmenter la capacité des colorants à changer de couleur lorsqu'un neurone s'active. Il faut également concevoir les colorants de façon à ce qu'ils n'endommagent pas le neurone lui-même. Déjà, cependant, des biologistes moléculaires élaborent des sondes de voltage codées

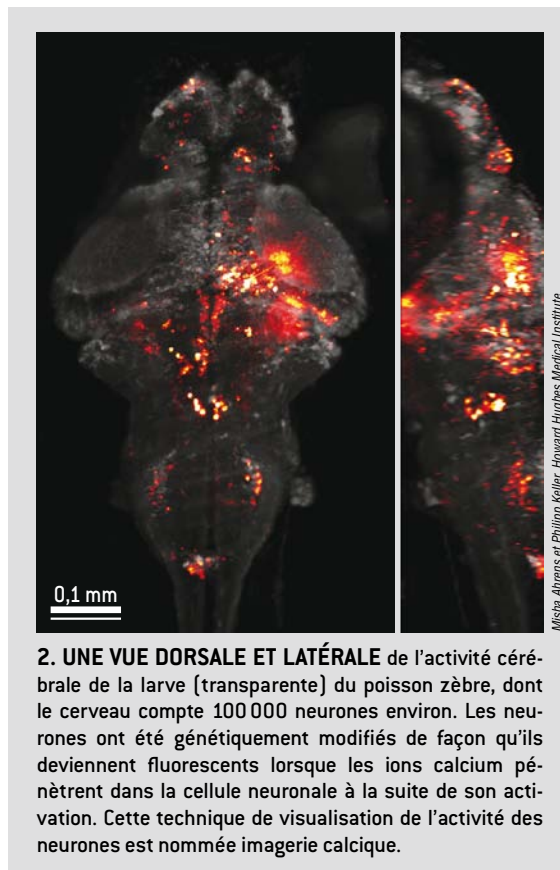
présentant des effets quantiques et dont on peut ajuster avec précision les propriétés optiques telles que la couleur ou l'intensité de la lumière émise. Les nanodiamants, autre nouveau matériau issu de l'optique quantique, sont très sensibles aux variations des champs électriques liés à l'activité neuronale. On pourrait aussi associer des nanoparticules à des colorants organiques, classiques ou obtenus par génie génétique, pour produire des molécules hybrides où une nanoparticule servirait d'antenne pour amplifier les faibles signaux produits par des colorants fluorescents, au moment où un neurone est activé.

Un autre défi technique que pose la visualisation de l'activité neuronale est la difficulté de transmettre de la lumière aux circuits neuronaux situés loin de la surface du cerveau et de collecter celle qu'ils émettent. Pour résoudre ce problème, les spécialistes de neurotechnologie commencent à collaborer avec des chercheurs d'autres domaines qui ont eux aussi besoin de voir à travers des objets solides de façon non invasive, qu'il s'agisse de la peau, du crâne ou de l'intérieur d'une puce d'ordinateur.

Les scientifiques savent depuis longtemps qu'une partie de la lumière qui atteint un objet est diffusée, et que les photons diffusés peuvent, en principe, révéler des détails de l'objet.

Par exemple, la lumière d'une lampe électrique placée d'un côté de la main traverse cette dernière et ressort sous la forme d'une lueur diffuse, sans donner d'indication sur la localisation des os ou des vaisseaux sanguins. Mais les informations sur le chemin qu'emprunte

la lumière à travers la main ne sont pas totalement perdues. Les ondes lumineuses désordonnées diffusent, puis interfèrent les unes avec les autres. De nouvelles méthodes de calcul permettent, à partir de la lumière diffusée, de reconstruire une image de ce qui se trouve à l'intérieur. Par exemple, Rafael Piestun et ses collègues, à l'Université du Colorado, ont utilisé cette technique pour voir à travers un matériau opaque. Ces méthodes pourraient également être combinées avec d'autres techniques optiques, notamment celles utilisées par les astronomes pour corriger



2. UNE VUE DORSALE ET LATÉRALE de l'activité cérébrale de la larve (transparente) du poisson zèbre, dont le cerveau compte 100 000 neurones environ. Les neurones ont été génétiquement modifiés de façon qu'ils deviennent fluorescents lorsque les ions calcium pénètrent dans la cellule neuronale à la suite de son activation. Cette technique de visualisation de l'activité des neurones est nommée imagerie calcique.

génétiquement ; il s'agit de cellules qui synthétisent une protéine fluorescente pouvant s'intégrer à la membrane externe des cellules. Une fois en place, ces protéines réagissent aux modifications du voltage du neurone par un changement d'intensité de leur fluorescence.

Comme pour les électrodes, des systèmes nanotechnologiques peuvent être utiles. À la place de colorants organiques ou d'indicateurs génétiques, il est possible de réaliser un nouveau type de détecteur de voltage constitué de «boîtes quantiques», de petites particules semi-conductrices

les distorsions de la lumière des étoiles introduites par l'atmosphère. L'optique dite computationnelle aiderait ainsi à visualiser la lueur fluorescente émanant de colorants qui s'éclairent quand les neurones situés en profondeur s'activent.

Certaines de ces nouvelles techniques optiques ont déjà été utilisées avec succès pour visualiser, à plus d'un millimètre de profondeur, l'intérieur du cerveau chez l'animal ou chez l'homme, après retrait d'un morceau de la boîte crânienne. Un peu plus perfectionnées, ces techniques offriraient un moyen de voir à travers l'épaisseur du crâne.

Toutefois, l'imagerie optique trans-crânienne ne permettra pas de pénétrer suffisamment pour détecter des structures situées en profondeur. Une autre invention récente permet d'aborder ce problème : la micro-endoscopie. Cette technique consiste à insérer un tube étroit mais flexible dans l'artère fémorale, puis à le guider vers une autre partie du corps, par exemple le cerveau, qui sera exploré à l'aide des

guides lumineux microscopiques insérés dans le tube. En 2010, une équipe de l'Institut Karolinska à Stockholm a fait la démonstration d'un « extroducteur », un dispositif permettant de perforer en toute sécurité l'artère ou la veine dans laquelle se faufile l'endoscope, ce qui rend accessible à l'inspection n'importe quelle partie du cerveau, et pas seulement son système vasculaire.

De l'ADN pour révéler l'activité d'un neurone ?

Les électrons et les photons sont les candidats les plus évidents pour enregistrer l'activité électrique cérébrale, mais ce ne sont pas les seuls. Dans un futur encore éloigné, l'ADN pourrait aussi jouer un rôle essentiel dans l'analyse de l'activité neuronale, comme le suggère une étude du laboratoire de l'un de nous (G. Church), publiée en 2012.

L'idée est de modifier génétiquement des animaux de laboratoire pour que leurs neurones synthétisent une « bande d'enre-

gistrement moléculaire », une molécule qui change de façon particulière et détectable quand le neurone s'active. Selon l'un des scénarios envisagés, la bande d'enregistrement serait synthétisée par une enzyme nommée ADN polymérase. Cette enzyme commencerait par fabriquer en continu un long brin d'ADN qui se lie à un autre brin composé d'une séquence préétablie de nucléotides (les « lettres » qui forment les éléments constitutifs de l'ADN). Un afflux d'ions calcium, dû à l'activation d'un neurone, entraînerait alors la production par la polymérase d'une séquence différente de lettres, autrement dit des « erreurs » dans le placement prévu des nucléotides.

Le séquençage du double brin de nucléotides qui en résulterait fournirait, par une technique innovante, le « séquençage fluorescent *in situ* », l'enregistrement des différents changements, c'est-à-dire des erreurs par rapport à la bande d'enregistrement d'origine, qui correspondent soit à l'intensité, soit au moment de l'activation de chacun des neurones d'un tissu cérébral.

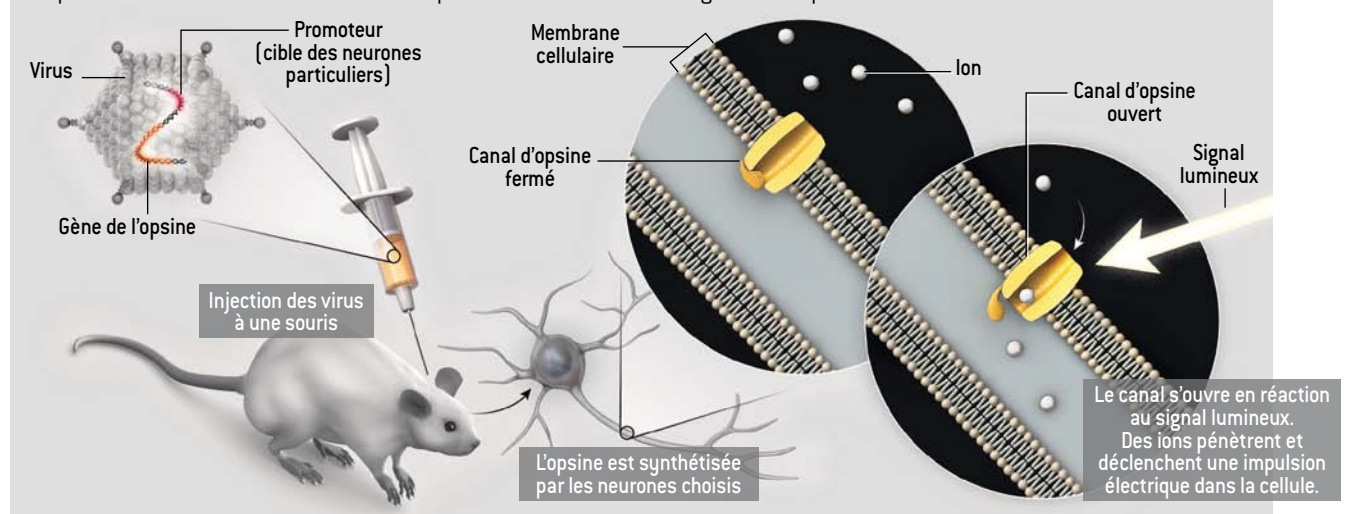
INSTALLER UN INTERRUPTEUR NEURONAL À FONCTIONNEMENT OPTIQUE

Au-delà de l'observation des signaux électriques qui passent dans les circuits, les neurobiologistes cherchent de plus en plus à activer et éteindre à volonté des circuits individuels, afin d'apprendre à contrôler des formes particulières d'activité cérébrale. Ces techniques, dont deux reposent sur des signaux optiques (*ci-dessous*), sont encore balbutiantes, mais pourraient un jour aider à supprimer les crises d'épilepsie ou les tremblements de la maladie de Parkinson.

Le principe de l'optogénétique

Comme son nom l'indique, cette technique consiste à combiner un signal optique et du génie génétique pour activer un circuit cérébral chez un animal vivant. Tout d'abord, un gène codant une protéine photosensible, une opsine, est inséré dans un virus inactivé. Injecté à un animal, le virus introduit le gène dans des neurones. Le promoteur situé sur l'ADN inséré assure que seuls certains

neurones synthétisent l'opsine, qui forme un canal ionique, et l'insèrent dans leur membrane. Un signal lumineux acheminé par une fibre optique introduite dans le crâne d'une souris ouvre le canal membranaire formé par l'opsine. Des ions, porteurs d'une charge électrique, pénètrent alors dans le neurone et déclenchent un signal électrique dans la cellule.



De telles manipulations relèvent de la biologie de synthèse, domaine où les chercheurs se servent des matériaux biologiques un peu comme des pièces d'une machine. Dans un registre similaire, on envisage la possibilité de créer des cellules artificielles se comportant comme des sentinelles biologiques. Une cellule obtenue par génie génétique pourrait servir d'électrode biologique d'un diamètre inférieur à celui d'un cheveu, que l'on pourrait placer près d'un neurone et qui détecterait son activation. Un nanocircuit intégré à l'intérieur de la cellule artificielle enregistrerait les activations du neurone et transmettrait à un ordinateur les données recueillies à l'aide d'une liaison sans fil.

Ces dispositifs nanométriques, qui combinent des composants électroniques et biologiques, pourraient être alimentés de l'extérieur par des ultrasons, voire de l'intérieur de la cellule par du glucose, de l'ATP ou une autre molécule.

Pour comprendre ce qui se passe dans le vaste réseau des circuits cérébraux, il ne suffit pas d'avoir des images. Il faudra

avoir la possibilité d'activer ou d'inhiber à volonté certains groupes de neurones pour tester ce que font ces cellules. L'optogénétique, technique qui s'est beaucoup répandue ces dernières années, consiste à modifier génétiquement des animaux de façon à ce que leurs neurones produisent des protéines photosensibles. Exposées à la lumière d'une longueur d'onde particulière, acheminée au neurone par une fibre optique, ces protéines peuvent soit activer ce dernier, soit l'éteindre.

Des interrupteurs contrôlés par la lumière

L'optogénétique a été utilisée par des chercheurs pour activer des circuits neuronaux impliqués par exemple dans le plaisir ou dans les troubles moteurs de la maladie de Parkinson. On a même réussi, par cette technique, à «implanter» de faux souvenirs à des souris.

En raison de son recours au génie génétique, l'optogénétique nécessitera de longues

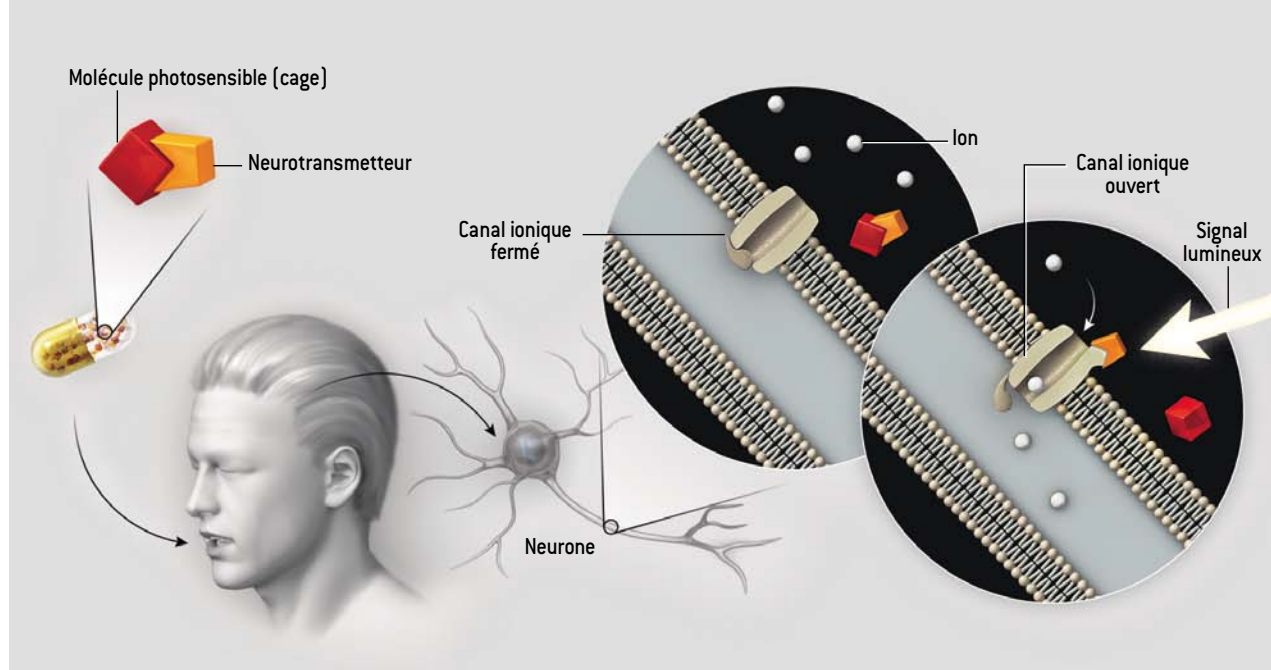
procédures d'autorisation avant de pouvoir être testée ou utilisée à titre thérapeutique chez l'être humain. Une alternative plus pratique pour certaines applications a été démontrée en insérant des neurotransmetteurs, des molécules qui régulent l'activité des neurones, dans des «cages» chimiques photosensibles. Exposée à la lumière, la cage se rompt et le neurotransmetteur qu'elle contient s'en échappe et agit.

En 2012, Steven Rothman, de l'Université du Minnesota, en collaboration avec le laboratoire de R. Yuste, a placé des cages de ruthénium contenant du GABA, un neurotransmetteur qui diminue l'activité neuronale, sur le cortex cérébral de rats chez qui l'on déclenchait, par des moyens chimiques, des crises d'épilepsie. Une impulsion de lumière bleue dirigée sur le cerveau libérait le GABA et avait pour effet d'atténuer les crises. Des approches «optochimiques» similaires sont actuellement utilisées pour explorer la fonction de certains circuits neuronaux. Développées plus avant, elles pourraient être mises

Le principe de l'optochimie

Une technique alternative, nommée optochimie, évite le recours à de lourdes techniques de génie génétique. Un patient prendrait d'abord un comprimé contenant une molécule photosensible en forme de cage, à laquelle est attaché un neurotransmetteur, qui régule l'activité neuronale. À l'arrivée du contenu du comprimé

dans le cerveau, une impulsion lumineuse émise par un endoscope détacherait le neurotransmetteur, qui se fixerait alors sur un canal de la membrane cellulaire et l'ouvrirait pour laisser entrer des ions. Ces derniers déclencheraient ensuite l'activation du neurone, où une impulsion électrique se propagerait alors.



Emily Cooper

en œuvre pour soigner certains troubles neurologiques ou mentaux.

La route est encore longue entre la recherche fondamentale et les applications cliniques. Chacune des nouvelles idées pour réaliser des mesures à grande échelle et manipuler l'activité neuronale devra être testée sur les drosophiles, les nématodes et les rongeurs, avant de passer à l'être humain. Grâce à d'intenses efforts, les chercheurs pourront, d'ici cinq ans peut-être, visualiser et contrôler par des moyens optiques une bonne partie des quelque 100 000 neurones du cerveau d'une drosophile.

La technologie permettant d'enregistrer et de moduler l'activité neuronale d'une souris éveillée pourrait ne pas être disponible avant dix ans. Certaines techniques, telle l'utilisation d'électrodes fines pour corriger des dysfonctionnements dans les circuits neuronaux de patients déprimés ou épileptiques, pourraient intégrer la pratique médicale au cours des prochaines années, tandis que pour d'autres, il faudra une décennie ou plus.

À mesure du progrès des nanotechnologies, les chercheurs devront améliorer la gestion et le partage d'énormes masses de données. L'imagerie de l'activité de tous les neurones du cortex d'une souris engendrerait quelque 300 téraoctets de données compressées par heure. Ce n'est pas insurmontable. De grandes structures de recherche, analogues aux observatoires astronomiques, aux centres de génomique et aux accélérateurs de particules, pourraient acquérir, intégrer et distribuer ces flux de données numériques. Tout comme le Projet du génome humain a donné naissance au domaine de la bio-informatique pour faire face aux données du séquençage, les neurosciences computationnelles pourraient décoder les fonctionnements de systèmes nerveux entiers.

La capacité d'analyser des masses gigantesques de données préparerait le terrain à de nouvelles théories sur la façon dont la cacophonie apparente des activations neuronales se traduit par des perceptions, de l'apprentissage et de la mémorisation. Cela aiderait aussi à confirmer ou écarter des théories qui n'ont pas pu être testées auparavant. D'après l'une des théories avancées, les nombreux neurones qui participent à l'activité d'un circuit développent au fil du temps des séquences particulières d'activation, nommées attracteurs, qui seraient la base d'états cérébraux

émergents – une pensée, un souvenir ou une décision.

Une meilleure compréhension des circuits neuronaux permettrait d'améliorer le diagnostic de troubles tels que la maladie d'Alzheimer et l'autisme, et de mieux connaître leurs causes. Cela aura sans doute des conséquences économiques positives sur la médecine et les biotechnologies. Comme pour le projet du génome humain, des questions éthiques et juridiques se poseront, en particulier si ces recherches conduisent à la possibilité de discerner ou de modifier les états mentaux – ce qui exigera de recueillir le consentement des patients et de respecter leur vie privée.

Pour que les diverses initiatives concernant le cerveau aboutissent, les scientifiques et leurs commanditaires doivent cependant rester centrés sur l'objectif de l'imagerie et de la manipulation de circuits neuronaux. L'idée de l'initiative BRAIN est née d'un article publié dans la revue *Neuron* en juin 2012, dans lequel, avec nos collègues, nous suggérions une collaboration durable entre physiciens, chimistes, nanoscientifiques, biologistes moléculaires et neuroscientifiques pour développer une « carte de l'activité cérébrale » issue de nouvelles techniques permettant de mesurer et contrôler l'activité de circuits cérébraux entiers.

À mesure de l'avancée du projet BRAIN, il convient de garder le cap initial, à savoir le développement d'outils. Les recherches sur le cerveau constituent un domaine très vaste et l'initiative BRAIN pourrait facilement se transformer en une liste de souhaits hétéroclites visant à satisfaire les intérêts particuliers des nombreuses sous-disciplines des neurosciences. Elle pourrait ainsi se réduire à un simple financement supplémentaire de ce domaine. Dans ce cas, les progrès se feraient au hasard et des défis techniques majeurs pourraient ne jamais être relevés.

La mise au point d'instruments visualisant l'activité électrique de millions de neurones de régions cérébrales entières ne pourra se faire qu'au prix d'un effort soutenu d'une vaste équipe pluridisciplinaire de chercheurs. Les techniques ainsi développées pourront alors être mises au service de la communauté des neurosciences, de la même façon que le sont les observatoires pour les astronomes.

Nous sommes convaincus que sans ces nouveaux outils, la science du cerveau ne pourra guère progresser. ■

L'imagerie de l'activité de tous les neurones du cortex d'une souris engendrerait quelque 300 téraoctets de données compressées par heure.

■ BIBLIOGRAPHIE

T. R. Insel *et al.*, **The NIH BRAIN initiative**, *Science*, vol. 340, pp. 687-688, 2013.

A. P. Alivasatos *et al.*, **Nanotools for neuroscience and brain activity mapping**, *ACS Nano*, vol. 7(3), pp. 1850-1866, 2013.

M. B. Ahrens *et al.*, **Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy**, *Nature Methods*, vol. 10, pp. 413-420, 2013.

A. P. Alivasatos *et al.*, **The brain activity map project and the challenge of functional connectomics**, *Neuron*, vol. 74(6), pp. 970-974, 2012.

LA REVUE GRADHIVA ★

EN VENTE EN LIBRAIRIE LE 24/09/14
ET EN LIGNE SUR <http://www.librairie-epona.fr/revues/gradhiva.html>

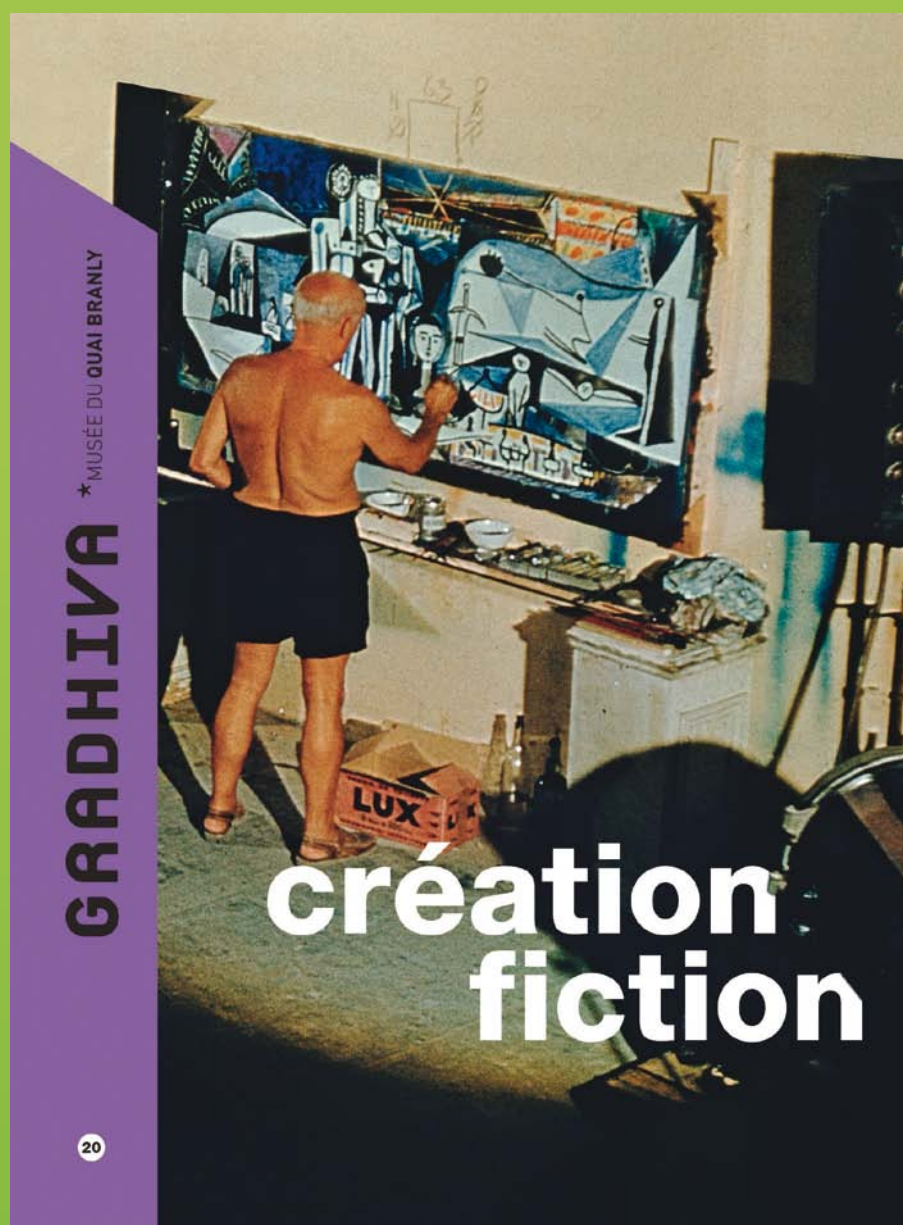
création fiction

Coordonné par Daniel Fabre

Ce numéro de Gradhiva traite du rapport complexe entre création et fiction. Il vise à éclairer le processus créateur en s'interrogeant sur la diversité des modalités par lesquelles les créateurs l'envisagent pour eux-mêmes et sur sa mise en abyme par d'autres artistes, plasticiens, écrivains ou cinéastes. Les articles réunis dans ce dossier explorent comment création et fiction s'entrelacent : par inclusion lorsque l'œuvre elle-même expose la fiction de sa propre création (Francis Ponge dans la *Fabrique du Pré*), par débordement lorsque processus créateur et œuvre deviennent indissociables d'une forme de vie (Marcel Proust ou Pier Paolo Pasolini) sans oublier par intromission du pouvoir (telle l'apparition au XVII^e siècle, de nouvelles figures de poètes, enfants ou artisans louant la grandeur du souverain). On y découvre également comment création et fiction se réverbèrent : dans la mise en scène de l'artiste au travail (*Le mystère Picasso* de Georges-Henri Clouzot) ; dans la restitution au cinéma d'une passion créatrice (*Séraphine* de Martin Provost) ; par le dialogue, sur la création d'une œuvre particulière (les romans de Philippe Dagen sur

des artistes) ou encore à travers l'exploration littéraire d'œuvres plastiques (Pierre Michon). Ce volume offre un éventail d'études qui engage l'anthropologie des processus créateurs sur de nouvelles voies.

Retrouvez tous les numéros de GRADHIVA sur www.quaibranly.fr/gradhiva



★ MUSÉE DU QUAI BRANLY

GRADHIVA

20

création
fiction