

Les inattendus en neurophysiologie

HENRI KORN

Si le comportement animal est déterminé par la présence de gènes, les capacités d'expression de ces gènes sont le fruit de l'apprentissage.

Le cerveau est associé à «l'intelligence» puisqu'il est le siège de la pensée. Le cerveau humain est le plus développé et le plus riche en neurones ; aussi l'homme a-t-il pu étudier le fonctionnement de son propre organe. Un premier inattendu apparaît aussitôt : c'est en se penchant sur le système nerveux d'animaux moins développés – mollusques, insectes, poissons ou petits mammifères – que nous comprenons en quoi le nôtre est singulier. À condition, cependant, que nous ayons préalablement établi dans quelle mesure notre cerveau partage, avec ces animaux, des mécanismes et des règles de fonctionnement irréductibles et communs.

LA MÉMOIRE

Depuis le siècle dernier, les neurologues savent que les lésions du cortex cérébral s'accompagnent souvent de déficits de la mémoire. Une des premières

expériences modernes a été réalisée par le neurochirurgien canadien Penfield, qui désirait localiser des foyers épileptiques en vue de les exciser à des fins thérapeutiques. Le cortex étant insensible, ce protocole était acceptable. Pour cela, Penfield soumettait les patients, conscients et éveillés, à des stimulations électriques du cortex. Les réactions à ces stimulations prenaient souvent la forme de «flash-back», de souvenirs.

Depuis, deux formes de mémoires sont distinguées. L'une, dite explicite, est consciente : c'est le cas d'une formule mathématique, d'une référence bibliographique. Elle dépend de facteurs cognitifs tels que l'évaluation des faits et leur comparaison avec d'autres épisodes, semblables ou non. C'est la mémoire telle que la définit le langage commun. Elle résulte de l'activité de deux régions cérébrales, le lobe temporal, lui-même relié à l'hippocampe, situé en regard, et qui semble être un intermédiaire obligé

pour la mise en place de la mémoire à long terme. Toute information provenant des autres régions du cortex serait envoyée dans l'hippocampe, y serait traitée et reviendrait dans ces régions pour y être définitivement emmagasinée. Les phénomènes cellulaires qui se déroulent dans l'hippocampe, une sorte de gare de triage, servent de modèle expérimental et de métaphore pour la mémoire à long terme.

La mémoire de second type est implicite, c'est celle qui amène un geste réflexe ou l'utilisation, automatique, de règles de grammaire. Elle ne fait pas intervenir le langage ou la conscience. Elle porte sur des événements simples ou complexes, sans que le sujet se souvienne jamais qu'il les a vécus. De nombreuses régions cérébrales coopèrent lors de ce processus. Cette mémoire implicite est accessible à l'expérimentation directe, laquelle, pour des raisons éthiques évidentes, n'est pas effectuée sur l'homme.

Leurs conditions d'apparition et de mise en jeu rapprochent ces deux formes de mémoire. Elles modifient toutes deux des échanges qui ont lieu aux jonctions entre les neurones, dénommées synapses. Les principes de base du «langage» des neurones, le fonctionnement du système nerveux et les modifications survenant lors de l'apprentissage sont indiqués dans l'encadré de la page 11.

LA COMMUNICATION NEURONALE

Les neurones, les cellules du cerveau sont des entités séparées et, dans les grandes lignes, étonnamment identiques dès qu'apparaissent les formes les plus simples de la vie.

Contrairement à une idée commune, la transmission de l'information par la synapse n'est pas garantie : elle est régie par les lois du hasard. À chaque mécanisme de transmission est associée une probabilité : probabilité d'émission des neuromédiateurs par les neurones qui «s'expriment» lorsqu'ils sont sollicités par l'influx, probabilité de diffusion dans la fente synaptique, probabilité d'interactions entre les neuromédiateurs et leurs protéines de réception situées sur les neurones qui «écoutent», probabilité d'ouverture des canaux ioniques associés à ces récepteurs.

Le «hasard principal» est celui de l'émission des neuromédiateurs. Chaque signal électrique, ou réponse postsynaptique, est composé par un nombre variable d'unités de base ou «quanta» d'amplitude égale. Chaque quantum, ou signal miniature, correspond à l'ouverture d'une des vésicules synaptiques. D'un influx à l'autre, l'amplitude du potentiel synaptique varie,

L'animal «supérieur»?

Supérieur à qui? Aux animaux? Avant Darwin, l'homme est d'une autre essence. Après, il n'est qu'un animal ayant évolué différemment. Aussi Darwin nous a-t-il conjuré de «...ne jamais utiliser les termes supérieur et inférieur». Il a écrit, dans un autre de ses cahiers : «Il est absurde de parler d'un animal plus élevé qu'un autre. Nous considérons ceux dont la structure cérébrale (les facultés intellectuelles) est la plus développée comme plus haute que les autres. Mais une abeille le serait, si les instincts étaient pris comme critère.» L'évolution portait atteinte au concept d'inéluctabilité des progrès vers un but fixé par un Créateur.



Darwin a ainsi opposé à l'argument d'intention, celui de l'adaptation. L'adaptation est un dispositif qui permet à la fois de saisir les occasions génétiques et de diriger le hasard vers des voies compatibles avec la vie dans un milieu donné. Ces deux termes, «occasions génétiques» et «hasard» seront au cœur des études qui seront conduites au ^{xxi}e siècle sur le cerveau.

L'apprentissage et la mémoire sont des propriétés de toute la matière vivante, depuis les invertébrés jusqu'à l'homme. Ils ne sont l'apanage d'aucune espèce particulière : tout organisme vivant apprend.

du fait que 1, 2, 3... n de ces unités ont été libérées simultanément. Ce maximum, n , correspond au nombre de zones d'émissions «actives» établies par chaque neurone sur sa cible. Chacune de ces zones de sécrétion émet donc un quantum selon un mode binaire, avec une probabilité p . Cette loi a été découverte dans mon laboratoire.

La valeur des différentes probabilités est mesurée par l'analyse statistique. Il existe même dans le cerveau des synapses silencieuses ($p = 0$) que mobilisera, si le cas se présente, un protocole d'apprentissage.

Ainsi il existe des lois de fonctionnement du système nerveux régissant la mémorisation et l'apprentissage, car le neurone modifie de plusieurs manières sa force synaptique : il l'accroît en modifiant la probabilité du nombre de vésicules présynaptiques vidées, ou encore le nombre des récepteurs postsynaptiques ouverts après une libération.

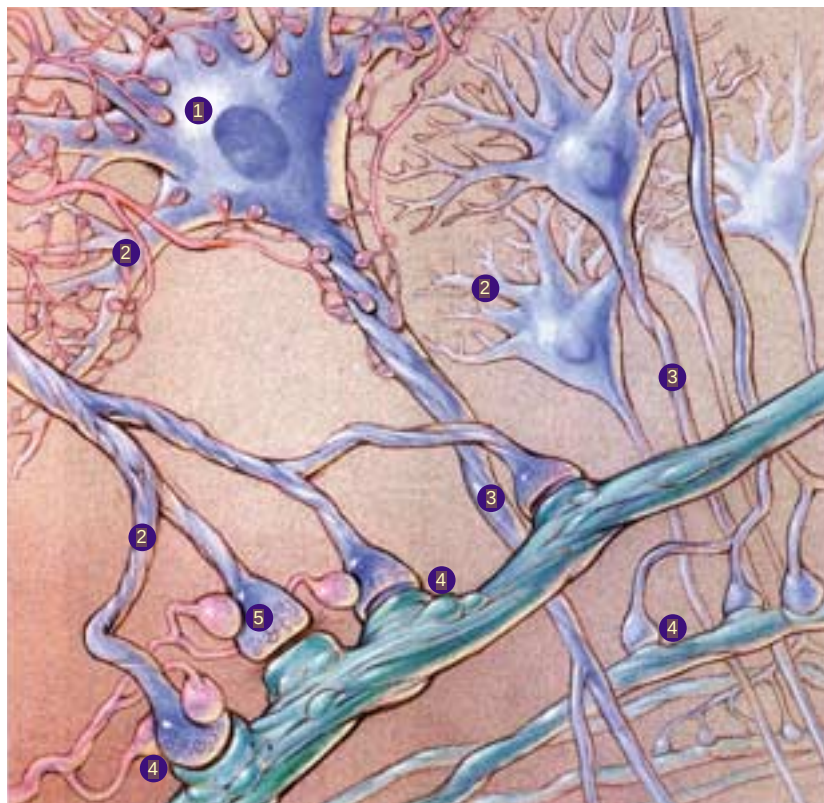
La variabilité de ces lois amène richesse et diversité, dans la mesure où les grands traits évoqués ici diffèrent d'une espèce à l'autre, à l'intérieur d'une structure cérébrale, et d'un neurone à l'autre au sein d'une population donnée. Chaque neurone du cerveau est plus singulier qu'on ne l'avait jamais supposé. Cette individualisation porte de plus sur la nature des récepteurs exprimés en telle ou telle région du neurone ; c'est la structure de ce récepteur qui détermine la forme et la durée des signaux reçus et traités. Les terminaisons de l'axone contiennent plusieurs médiateurs et d'autres substances libérées, selon des modalités diverses et spécifiques. Ces singularités confèrent aux neurones une spécificité de fonction, spécificité qui s'accroît avec le degré de complexité du système nerveux, et qui est maximale chez l'homme.

LE SYSTÈME NERVEUX EST-IL IMMUABLE ?

On a longtemps pensé que le système nerveux était intangible. Dès qu'il est constitué, pensait-on, le cerveau était une structure fixée une fois pour toutes, et qui commençait à mourir dès l'adolescence. Les neurophysiologistes ont montré que cette vue était inexacte.

Les connexions du cerveau sont l'aboutissement d'un long processus qui se déroule lors du développement. Il existe, au cours des stades précoces de la vie, un nombre plus élevé encore de synapses que le chiffre astronomique de 10^{14} du cerveau adulte. Cette phase, dite de redondance, est suivie d'une période de régression, puis de stabilisation des synapses restantes, et cette per-

Les communications des neurones



Le système nerveux est composé de neurones. Chacun de ces neurones est constitué par un corps cellulaire (1) de quelques micromètres qui émet des prolongements plus fins, les dendrites (2), et un axone (3). Ces dendrites reçoivent l'essentiel des messages en provenance des neurones voisins. L'axone suit un long trajet et finit par s'articuler en fin de course, par l'intermédiaire de ses ramifications terminales, à d'autres cellules nerveuses.

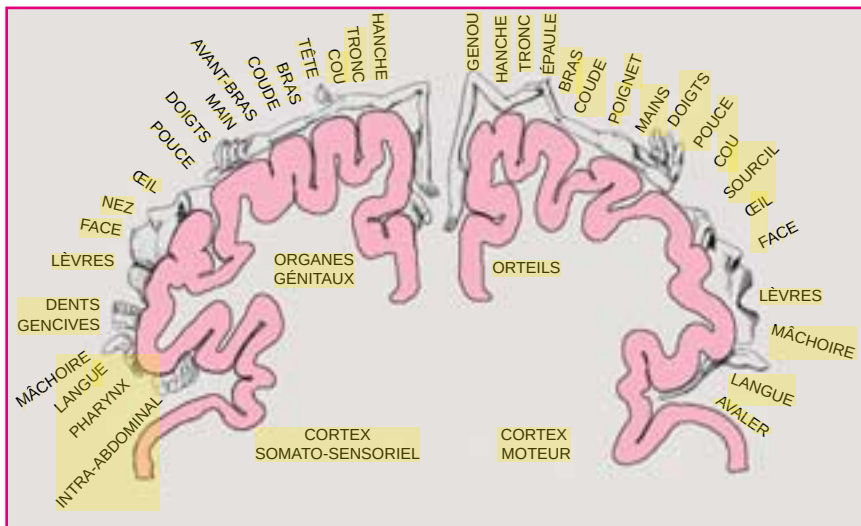
L'élément clef de la communication nerveuse est la synapse (4). La synapse, la zone spécialisée associant les terminaisons axonales du neurone présynaptique (celui qui «parle») avec les dendrites ou le soma de la cellule postsynaptique (celle qui «écoute»). Chaque terminaison de l'axone contient une multitude de petites vésicules (5) où sont stockées des substances chimiques, les neuromédiateurs, et des régions spécialisées où ces vésicules s'accumulent. Excitées, les vésicules déversent leur contenu, les neuromédiateurs, dans la fente sous-synaptique.

Les médiateurs libérés vont se lier avec des protéines spécialisées, les récepteurs canaux postsynaptiques. À la suite de cette liaison, des canaux s'ouvrent un bref instant pendant lequel ils laissent passer des ions à travers la membrane ; ce flux ionique donne naissance à un courant qui restaure le message nerveux interrompu jusque-là par la forte résistance électrique de la synapse.

L'extraordinaire complexité des opérations de transfert dont le cerveau humain est l'objet est illustrée par quelques chiffres : le cerveau contient environ 100 milliards de neurones dont chacun reçoit en moyenne 10 000 synapses, soit 10^{14} à 10^{15} , nombre supérieur à celui des étoiles présentes dans notre Galaxie.

Ces synapses couvrent la totalité du neurone, et leur fonction peut être excitatrice ou inhibitrice, selon la polarité des courants que produit le neuromédiateur qu'elles libèrent. Ces courants, de l'ordre de quelques microampères, peuvent être enregistrés à l'aide de micropipettes de verre remplies d'un liquide conducteur, dont la pointe est assez fine pour qu'ils puissent être insérés à l'intérieur même des neurones. Ces micro-électrodes enregistrent des courants positifs ou négatifs selon que sont activées des synapses excitatrices ou inhibitrices. Ces courants convergent vers une région du neurone où ils s'additionnent.

La région privilégiée où s'effectue cette intégration émet à son tour (ou non) un influx. Cet influx dont l'amplitude est de 100 mV et la durée une milliseconde, se propage le long de l'axone ; après en avoir atteint les terminaisons, il déclenche l'émission de neuromédiateurs, et ainsi de suite, d'un neurone à l'autre.



Homonculus cérébral où se projettent les parties du corps. Les neurophysiologistes ont observé que la taille des aires du cortex correspondant à un organe dépend de l'apprentissage de celui-ci : très exercé, un organe est représenté par une aire plus grande.

sistance résulte d'une interaction entre les axones et leurs cibles : l'activité électrique des neurones déclenche l'émission d'un signal en retour, qui renforce les jonctions les plus actives tandis que les autres disparaissent.

Mais tout ne reste pas en l'état : une analyse plus fine en microscopie électronique a établi que les dendrites des neurones sont porteuses de petites protubérances, appelées épines dendritiques. La taille de ces épines est modifiée par l'apprentissage, et certaines espèces peuvent, de plus, former des jonctions nouvelles lors de celui-ci.

LE POUVOIR DES GÈNES

Il est néanmoins indubitable que les gènes ont le pouvoir de changer la connectivité et donc de modifier certains comportements. Plusieurs preuves confirment le pouvoir déterminant des gènes.

L'un est l'impact des mutations géniques, par exemple sur le cervelet de la souris : les mutations de certains gènes provoque des lésions caractéristiques de certains neurones et synapses, et toutes s'accompagnent de troubles marqués et définitifs de la locomotion.

Examinons un autre exemple : la programmation génétique des rythmes biologiques présents chez tous les animaux et chez l'homme. Ainsi le produit du gène dénommé *period* (ou *per*) contrôle les rythmes physiologiques de la mouche (dont le cycle est de 24 heures) et la fréquence du battement des ailes du mâle, lorsque celui-ci fait sa cour. Ces battements se répètent toutes les 55 secondes et durent 10 secondes. Chez les mutants ayant un cycle circadien plus court ou plus

long, l'intervalle des battements est réduit ou accru, et les vibrations sont totalement arythmiques chez la mouche qui a perdu tout repère circadien.

Cependant, l'identification des gènes produisant des molécules «spécialisées» dans la rétention et la réactivation des traces mnémoniques est rendue difficile par le nombre élevé de gènes impliqués dans ces processus ; de plus, des mécanismes de compensation sont mis en place lorsque des mutations ponctuelles sont produites expérimentalement. Enfin ces gènes codent des substances ayant des rôles multiples dans l'organisme et il est très difficile de déterminer lesquelles agissent spécifiquement dans la mise en place de la mémoire à long terme.

D'autre part, des facteurs liés à l'activité et à l'expérience du sujet sont également déterminants pour la construction et pour l'activité du cerveau.

L'APPRENTISSAGE

Les circuits et les synapses qui composent le système nerveux sont constamment modifiés par l'apprentissage.

On trouve déjà chez un mollusque marin, l'Aplysie, toutes les formes d'apprentissage implicite décrites chez les mammifères par Pavlov. Ce mollusque a un système nerveux composé d'environ 20 000 neurones, et ceux-ci contrôlent des réflexes de défense tels que le retrait des branchies, provoqué par un choc tactile appliqué sur la queue. Ce réflexe diminue d'amplitude après des chocs répétés (habituation), ou au contraire devient plus marqué si les stimulations redeviennent intenses (sensitisation). Dès qu'il est établi, ce conditionnement peut persister plusieurs semaines.

Ces modifications du comportement sont déterminées par le nombre des neurones agissants et par les variations de l'efficacité des synapses entre les neurones sensoriels et les motoneurones qui contrôlent les muscles.

Le modèle expérimental de «mémoire» cellulaire le plus étudié aujourd'hui est la potentialisation à long terme. Pour l'étudier, on découpe des tranches d'une structure corticale, l'hippocampe de mammifères que nous avons mentionné plus haut. Sur ces tranches maintenues en survie, on étudie les modifications de l'efficacité des synapses sous l'effet des mêmes «conditions» que celles qui sont efficaces chez l'animal entier.

La potentialisation à long terme consiste en un accroissement prolongé de l'efficacité des synapses à la suite de stimulations électriques par des trains d'impulsions à hautes fréquences (100-200 hertz), appelées tétaniques. Les synapses émises par une voie soumise à un tel protocole deviennent plus efficaces pendant des heures, parfois des jours, voire pendant plusieurs semaines, et cette facilitation peut toucher des jonctions peu actives, voire silencieuses.

Les propriétés de la potentialisation à long terme sont celles que l'on attend d'un processus de mémorisation. Elle est coopérative : la mise en jeu de deux voies, l'une faible et l'autre forte, a pour conséquence de renforcer la première. Elle est associative : deux voies distinctes se renforcent l'une l'autre lors de telles manipulations expérimentales. Enfin, elle est spécifique des voies activées et ne touche pas les jonctions voisines de celles qui ont été effectivement tétanisées.

La potentialisation à long terme n'est pas l'apanage des synapses excitatrices. Cette forme de mémoire est également présente dans les jonctions inhibitrices, comme l'ont montré d'abord dans mon laboratoire les recherches effectuées sur un neurone de poisson, la cellule de Mauthner, qui commande le réflexe de fuite en direction opposée à un signal menaçant, auditif par exemple. Cette plasticité a été retrouvée sur d'autres synapses inhibitrices, tels le cervelet et le cortex des mammifères. Cet exemple illustre comment sont effectuées certaines recherches sur le cerveau : elles sont d'abord effectuées sur des préparations «simples» (ici le poisson), puis la généralité éventuelle des observations initiales est vérifiée sur des espèces plus complexes, tels des mammifères ou des primates.

La potentialisation à long terme a été identifiée dans presque toutes les structures centrales. Sa mise en jeu est due à l'entrée de calcium dans la cellule