

ALAIN PROCHIAN TZ

dirige le Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, au Collège de France, à Paris, où il est aussi professeur, titulaire de la chaire Processus morphogénétiques.

1998



La plasticité est l'essence du cerveau

En 1998, des neurobiologistes montrèrent que des neurones naissent continuellement dans certaines régions du cerveau humain adulte. Mais la plasticité cérébrale n'a-t-elle que des avantages ? La réponse d'Alain Prochiantz.

Avait-on déjà, en 1998, l'intuition qu'une neurogenèse adulte existait chez l'humain ?

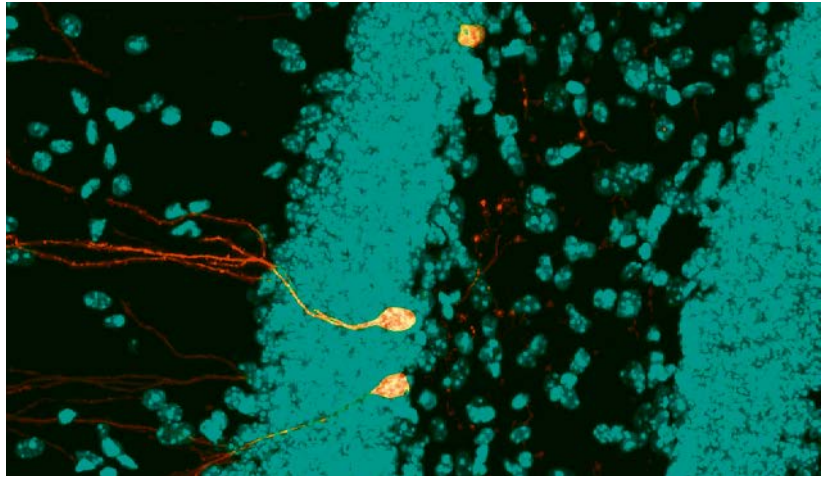
Depuis les travaux de Joseph Altman et Gopal Das, à l'institut de technologie du Massachusetts, en 1965, qui suggéraient l'existence d'une neurogenèse adulte chez le rat, l'idée avait fait son chemin, mais restait controversée. Ensuite, cette affaire est un peu tombée. Il a fallu attendre les travaux de l'équipe de Fernando Nottebohm, en 1983 à l'université Rockefeller, à New York, pour qu'elle suscite à nouveau l'intérêt. Ces chercheurs ont établi qu'au printemps, certains oiseaux chanteurs renouvellent leurs centres cérébraux du chant : chaque année, une neurogenèse adulte se produit sous l'influence de l'allongement de la durée des jours et de la montée des hormones sexuelles. Arturo Álvarez-Buylla, qui travaillait alors avec Fernando Nottebohm, montra que cette neurogenèse se produit à partir de cellules souches neurales, puis il prouva que des cellules similaires existent dans deux régions cérébrales de rongeurs.

D'une part, dans la zone dite subventriculaire, des cellules souches se divisent et donnent naissance à des neurones inhibiteurs (dits GABAergiques qui, *via* un neuromédiateur, le GABA, inhibent l'activité des neurones connectés). Ces neurones migrent et gagnent le bulbe olfactif, où ils ont un rôle physiologique dans l'olfaction. Ces cellules souches sont multipotentes : elles peuvent donner quasiment tous les types cellulaires du tissu cérébral (neurones, astrocytes, oligodendrocytes...). D'autre part, dans une petite zone – le gyrus denté – au sein de l'hippocampe, une structure impliquée dans la mémorisation, des cellules souches donnent naissance à des neurones excitateurs (glutamateurgiques) qui prolifèrent et s'intègrent dans les réseaux neuronaux de l'hippocampe.

Dans les années 1990, la neurogenèse adulte était donc bien admise chez les rongeurs. Elle avait aussi été observée chez des singes. Mais pour l'homme, c'était différent. L'homme se voit toujours à part, avec son cerveau quatre fois plus gros que celui d'un singe et ses régions frontales beaucoup plus développées...

En quoi a consisté la première preuve d'une neurogenèse chez l'humain adulte ?

En 1998, Fred Gage, à l'institut Salk pour les études biologiques, à La Jolla, en Californie, et ses collègues ont examiné des cerveaux d'humains *post mortem* qui avaient été traités contre des cancers avec du BrdU, un analogue de la thymidine, une des quatre bases constituant l'ADN. Le BrdU a une action toxique sur les cellules en division, d'où son utilisation contre les cancers, mais ici, la propriété qui intéressait Fred Gage et ses collègues était le fait que la molécule s'incorpore dans l'ADN (à la place de la thymidine) des cellules en cours de division. À l'aide de marqueurs, les neurobiologistes ont ainsi pu montrer que des



cellules marquées au BrdU étaient en cours de différenciation en neurones dans le gyrus denté, signe que de nouveaux neurones s'y formaient.

La découverte d'une neurogenèse adulte dans l'hippocampe était importante, car elle signifiait que ces neurones interviennent dans la physiologie de cette région, et donc probablement aussi dans la mémorisation, en tout cas dans la mémoire de travail (à court terme). Depuis, les travaux de René Hen, à l'université Columbia, à New York, sur des souris suggèrent que la neurogenèse adulte au sein de l'hippocampe est aussi impliquée dans le contrôle de l'humeur, en particulier de la dépression.

Que s'est-il passé ensuite ?

Les recherches sur l'humain se sont pas mal développées, en particulier avec Jonas Frisén, à l'institut Karolinska, à Stockholm. Il n'y a aucun doute aujourd'hui sur l'existence d'une neurogenèse chez l'humain adulte dans l'hippocampe et la zone subventriculaire. En revanche, le doute subsiste sur la destination des neurones produits dans la zone subventriculaire. Pour Jonas Frisén, ils iraient non pas dans le bulbe olfactif, comme chez la souris, mais dans le striatum, une région subcorticale impliquée essentiellement dans le contrôle moteur. Mais d'autres équipes pensent que ce n'est pas le cas... Certains chercheurs soutiennent par ailleurs qu'il existe une neurogenèse dans le cortex en cas de lésion ou de pathologie, mais, là encore, l'exploration continue.

Les recherches sur les rongeurs ont quant à elles explosé, qu'il s'agisse d'étudier les mécanismes qui régissent la neurogenèse adulte ou son rôle dans l'olfaction. En particulier, Fred Gage a montré chez la souris que dans les cellules souches de l'hippocampe, des fragments du génome sont mobilisés, transcrits en ARN, puis transformés en ADN et réintégrés ailleurs dans le génome. Ce mécanisme – la rétrotransposition – existe dans de nombreuses cellules, mais il est plus ou moins réprimé. Les souris comptent environ 3000 rétrotransposons actifs, l'humain entre 80 et 100, dont une dizaine très >

En 2016, l'équipe de Fred Gage, à l'institut Salk, en Californie, a suivi chez la souris la croissance de nouveaux neurones (en rouge) dans le gyrus denté de l'hippocampe (en vert, les noyaux d'autres cellules). Que l'environnement des souris soit stimulant ou non, ces neurones commencent par lancer des branches (des dendrites) vers les neurones environnants. Ils en lançaient plus et plus vite lorsque les souris étaient stimulées, mais dans les deux cas, la majorité des dendrites se rétractaient ensuite. Une explication serait que plus un neurone lance de dendrites au départ, meilleure est sa flexibilité pour sélectionner les dendrites à détruire.

mobiles. Peu à peu, on s'est rendu compte que de la rétrotransposition avait lieu dans de nombreux tissus en prolifération, et Fred Gage l'a observée dans l'hippocampe.

Si cela se confirme, cela signifie qu'avec le temps, deux jumeaux ne seront jamais identiques : une diversité génotypique se crée dans les cellules *via* ces mutations. Sachant que lors de la neurogenèse adulte, on perd environ 90% des nouveaux neurones, on peut imaginer qu'il existe une sorte de darwinisme somatique, une sélection des cellules nerveuses en fonction du génotype créé par les mutations dues aux rétrotransposons... Une forme de plasticité du génome dans le système nerveux, en somme.

Comment comprend-on la plasticité cérébrale aujourd'hui ?

Outre la neurogenèse adulte, il existe plusieurs « couches » de plasticité qui s'ajoutent les unes aux autres et dont les mécanismes ont été précisés ces dernières années : la plasticité à l'échelle du génome avec les rétrotransposons, celle de l'épigénome avec les modifications de l'ADN qui ne touchent pas sa séquence, mais changent son profil d'expression, celle des synapses avec les mécanismes de renforcement et de diminution des connexions en fonction des stimuli extérieurs et, enfin, celle, morphologique, des réseaux de neurones. Un des aspects les plus fascinants de la plasticité cérébrale est à mon sens illustré par les périodes critiques – des fenêtres de temps au cours desquelles les réseaux de neurones sont modifiés par l'expérience, le milieu.

Quand ont lieu ces périodes critiques ?

Chez l'humain, elles se produisent jusqu'à l'âge de 20-30 ans – une période très longue liée au fait que notre cerveau n'est qu'à 10% de son poids à la naissance. Dans toute cette période, en particulier lorsque vous apprenez la vie sociale, puis la vie sexuelle adulte, de grandes modifications du système nerveux se produisent. C'est durant ces fenêtres de plasticité que vous apprenez plus facilement la musique, les langues étrangères ou la vision binoculaire. Leur découverte remonte aux travaux de David Hubel et Torsten Wiesel, en 1962. Ces chercheurs ont montré que la vision binoculaire d'un animal se construit à travers l'expérience, et que si vous fermez l'œil d'un chat pendant certaines périodes du développement, il n'aura jamais de vision binoculaire à l'âge adulte, même si vous rouvrez cet œil : les terminaisons nerveuses de l'autre œil ont envahi, après un relais thalamique, toutes les cibles synaptiques du cortex visuel. Chez l'enfant, si l'on n'opère pas un œil ayant une cataracte avant l'âge de 6 ans, celui-ci restera paresseux (amblyopie).

Or on commence à comprendre comment fonctionne cette plasticité. Toutes les régions du cortex ne sont pas plastiques au même

moment. C'est lié à une classe de neurones, les interneurons à parvalbumine, qui sont des inhibiteurs très actifs. Quand ils commencent à mûrir, la plasticité s'ouvre, et quand ils sont mûrs, elle s'arrête ou diminue énormément. On sait aujourd'hui rouvrir cette plasticité chez une souris amblyope adulte et lui rendre la vision binoculaire. Les implications pour l'humain sont considérables. Rouvrir cette plasticité pourrait aider à régénérer le système nerveux en cas d'accident vasculaire cérébral, voire à soigner des malades psychiatriques.

Selon une idée caressée par beaucoup de psychiatres, certaines formes de schizophrénie seraient liées à un défaut de plasticité des circuits neuronaux à l'adolescence, au moment où la maturation sexuelle arrive. Cela signifierait que l'étude des périodes critiques de la vision binoculaire chez la souris pourrait servir de modèle pour étudier cette maladie et d'autres, les mécanismes cellulaires, génétiques et moléculaires des périodes critiques étant probablement similaires.

Il existe plusieurs couches de plasticité qui s'ajoutent les unes aux autres

Quelles sont les autres perspectives ?

On essaye aussi d'avoir une vision intégrée de toutes les formes de plasticité. On s'aperçoit par exemple que chez la souris les marques épigénétiques changent quand on rouvre la plasticité des circuits neuronaux de la vision... L'idée d'un système nerveux pas entièrement plastique ouvre aussi des voies à une meilleure compréhension de celui-ci, voire d'*Homo sapiens*. La plasticité est l'essence du système nerveux : si vous coupez le cerveau d'un poisson, il repousse. Chez l'humain, des mécanismes se mettent en place pour bloquer cette plasticité. Cela permet de stocker ce que l'on a appris. Certes, nos capacités de réparation s'en trouvent limitées, mais le gain évolutif est formidable en termes d'individuation, d'apprentissage et de mémorisation. ■

Propos recueillis par Marie-Neige Cordonnier

BIBLIOGRAPHIE

A. Prochiantz, **Régénération et plasticité dans le système nerveux**, Cours 2010-2011, Collège de France, bit.ly/2y6tbLk

G. Kempermann et F. Gage, **La multiplication des neurones chez l'adulte**, *Pour la Science*, n° 261, pp. 30-35, juillet 1999.

P. S. Eriksson et al., **Neurogenesis in the adult human hippocampus**, *Nature Medicine*, vol. 4(11), pp. 1313-1317, 1998.