

Association COMPRENDRE

15E Avenue Saint Jean de Beauregard 91400-ORSAY
Tél. 06 88 18 09 05 <http://comprendre.orsay.free.fr>

Compte rendu de la rencontre-débat du mardi 29 avril 2014 à Orsay

Le cerveau en développement permanent à tous les âges de la vie

Animée par Philippe VERNIER

Directeur de l'Institut de Neurobiologie A. Fessard, CNRS, Gif-sur-Yvette

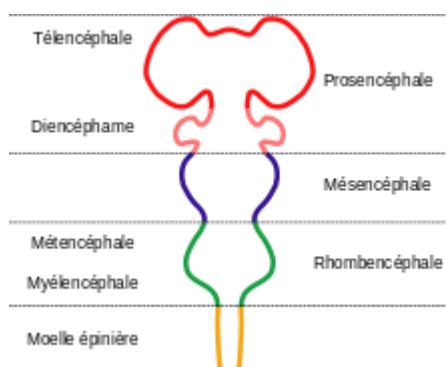
Une cinquantaine de personnes ont participé à la rencontre-débat organisée par notre association sur un sujet qui intéresse tout le monde, le fonctionnement du cerveau au cours de la vie.

Pour bien comprendre le fonctionnement du cerveau au cours des âges de la vie, il est utile de revenir sur la façon dont cet organe se met en place depuis le développement de la cellule initiale, l'œuf fécondé. Plutôt que de commencer par le cerveau humain, très complexe, l'étude du cerveau d'animaux plus simples est très utile. Cela revient à suivre ce qui s'est passé au cours de l'Évolution chez les Vertébrés (encore appelés Craniates). Cette façon d'aborder les choses avait été initiée au 19^e siècle, mais au cours des 30 dernières années les progrès des techniques de visualisation du devenir individuel des cellules ont permis de faire des avancées considérables qui changent beaucoup nos conceptions sur la construction du cerveau.

Les observations faites par les embryologistes du 19^e siècle avaient montré que dans la lignée des vertébrés, les embryons des différents groupes se ressemblent beaucoup plus que les adultes. C'est frappant quand on compare un embryon de poisson à un embryon de mammifère. L'embryogénèse est très similaire : l'œuf se divise rapidement en un grand nombre de cellules assez semblables au début. Puis se met en place un processus appelé gastrulation par lequel trois feuilletts distincts vont se former qui donnent naissance aux différents organes. Le feuillet le plus externe, l'ectoderme donne naissance à la peau et au système nerveux. La première étape de formation de ce dernier est le repliement de l'ectoderme en gouttière qui se referme et donne le tube neural, ébauche de la moelle épinière et de l'encéphale (cerveau).

Un autre élément essentiel pour la compréhension du développement qui est commun à la plupart des animaux, est l'existence d'un **plan d'organisation** avec par exemple, s'agissant des insectes, une tête, un thorax et un abdomen. Une découverte essentielle faite dans les années 1990-2000 a été celle des gènes “architectes”, dits *homéotiques*, qui définissent l'identité des organes et des membres, et leur place les uns par rapport aux autres, le long des axes antéro-postérieur et dorso-ventral. Autre surprise, ces gènes sont communs aux animaux non-vertébrés (insectes, mollusques par ex.) et aux vertébrés dont l'homme. Ces gènes définissent donc l'identité et le devenir des cellules dans chaque région du corps et en particulier dans le système nerveux au cours de la différenciation neurale.

C'est seulement dans les années 2000 que l'organisation des différentes régions du cerveau (régionalisation) a été comprise correctement. Il est ainsi apparu que les différentes régions identifiées étaient communes à tous les vertébrés et que leur plan d'organisation était identique (voir figure ci-dessous). Toutes les régions du cerveau sont présentes chez tous les vertébrés, la seule différence étant la taille relative des régions cérébrales.



Principales subdivisions du cerveau embryonnaire des Vertébrés.

Plus le niveau d' "intelligence" (plus exactement les capacités cognitives) augmente, plus la taille relative du cortex (ou pallium) de la partie la plus antérieure (télencéphale) augmente (la taille du cerveau est aussi largement proportionnelle à la taille du corps, avec une relation de proportionnalité, dite “allométrique”). Cette corrélation taille du cerveau-capacités cognitives est vraie chez les mammifères mais aussi chez les oiseaux (cas des corbeaux) et certains poissons. Il semble également y avoir une relation entre la taille du cerveau et le comportement social. Cette nouvelle conception de l'organisation remet complètement en cause le cerveau dit "triunique" de McLean (1969), où s'empilait successivement au cours de l'Évolution jusqu'à l'Homme, les cerveaux reptilien, paléomammalien, néomammalien. Cette

conception s'avère complètement fausse.

Du point de vue de son développement au cours de la vie, le cerveau humain présente néanmoins beaucoup d'exceptions par rapport aux règles communes aux autres primates. Contrairement aux singes, le développement post-natal du cerveau du nouveau-né est très long, ce qui favorise l'adaptation progressive à l'environnement. L'augmentation de la taille du cerveau est due principalement à la multiplication des couches de cellules nerveuses dans le cortex (augmentation de l'épaisseur). Cette augmentation de la taille du cerveau a un coût métabolique, donc énergétique important. Au repos le cerveau consomme 20 à 30% des besoins de l'organisme ¹

Le nombre de neurones décroît-il avec l'âge? Le dogme de l'existence d'un nombre maximum de neurones atteint à la fin de l'adolescence et ensuite d'une décroissance inéluctable a son origine en 1908 dans les travaux de Ramon y Cajal. Il a fallu presque un siècle pour démontrer que c'est faux. Le premier indice est apparu à la suite de traitement de malade par la thymidine radioactive (la thymidine est un composant de l'ADN). Au lieu de rester fixe, la radioactivité a diminué dans les neurones ce qui peut s'expliquer par leur division par deux donc la multiplication de leur nombre. Cela avait été aussi observé chez les personnes exposées à la radioactivité des essais nucléaires dans l'atmosphère. Mais les vraies preuves de la neurogénèse adulte sont venues de l'observation de cellules neurales en division (1993) puis de cellules souches (1996) chez les oiseaux "chateurs" (qui "parlent"). Chez le poisson zèbre, de nombreux foyers de neurogénèse (une quinzaine de zones) ont été localisés dans le cerveau. Chez les mammifères le nombre de zones est plus faible, il est de 2 à 3 chez les rongeurs et l'Homme. Une région intéressante et importante est l'hippocampe qui est situé dans le lobe temporal médian et joue un rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale. Dans cette région, la neurogénèse est augmentée par l'exercice physique et ceux des antidépresseurs qui agissent sur le taux de sérotonine (un neurotransmetteur essentiel), alors qu'elle diminue en cas de dépression. Les cellules qui naissent sont plus excitables et semblent permettre une capacité d'apprentissage plus grande. Finalement, et pour le moment, les éléments en faveur de la théorie du vieillissement du cerveau par épuisement des cellules souches sont loin d'être convaincants.

Pour l'apprentissage, un élément supplémentaire doit être pris en compte : c'est la notion de période critique. Un cas bien étudié qui illustre cette notion est celui de l'établissement ou du

¹[Note du rédacteur : une partie d'échec de 20 minutes est comparable du point de vue dépense énergétique à 12 minutes de promenade à 5 km/h, ou encore à 8 minutes de vélo à 15 km/h,
<http://www.docbuzz.fr/2010/04/13/123-quelle-est-la-depense-energetique-au-cours-dune-tache-intellectuelle-exemple-du-jeu-dechec/>]

rétablissement de la vision binoculaire chez l'enfant ou le jeune adulte. Pour que les images en provenance de chaque œil n'en forment qu'une seule et donnent la vision 3D, il faut que les fibres nerveuses venant de chaque rétine s'associent par couples dans le cortex. Si on occulte un œil (ou en cas de strabisme), les terminaisons nerveuses en provenance de cet œil qui ne sert pas, s'atrophient. On montre que cette altération est réversible si l'œil redevient fonctionnel, mais cette réversibilité n'est importante que dans la période critique (0-10 ans dans l'espèce humaine) et à condition que l'on n'attende pas trop longtemps entre l'origine du problème et sa correction. Cependant, ces périodes critiques pour les différents apprentissages semblent aujourd'hui ne pas être aussi marquées qu'on le pensait il y a 20 ans. *Les capacités de plasticité durent toute la vie, même si elles sont beaucoup plus importantes dans l'enfance.*

QUESTIONS ET DEBAT

Q. Quand on parle du fonctionnement du cerveau, on insiste souvent sur l'importance du réseau neuronal donc du nombre de connexions (synapses) entre les neurones plutôt que sur l'importance du nombre de neurones.

Certes les synapses jouent un rôle très important pour les fonctions cérébrales et la plasticité, mais l'effet du nombre de neurones semble prédominant dans l'établissement des capacités cognitives.

Q. Quel est l'impact thérapeutique des découvertes récentes pour la lutte contre les maladies neurodégénératives comme celle de Parkinson ou celle d'Alzheimer.

Dans les maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, un facteur majeur de la mort cellulaire est l'agrégation d'une protéine qui peut être apparentée à un prion (protéine bêta-amyloïde dans l'Alzheimer, et alpha-synucléine dans le cas du Parkinson). L'augmentation de la neurogénèse n'est alors pas suffisante si les neurones continuent de mourir, en raison de l'effet de la protéine pathologique. Dans le cas du Parkinson, il y a des potentialités d'intervention comme par exemple l'implantation de cellules souches dans les zones où les neurones dégénèrent mais pour le moment il y a eu beaucoup de déconvenues. L'une des raisons est que certaines cellules souches peuvent proliférer et donner des cancers. Une autre voie est la thérapie génique qui consiste à introduire des cellules transformées génétiquement (OGM) pour fabriquer la dopamine, le neurotransmetteur déficient dans la maladie de Parkinson. Quelques réponses favorables ont été obtenues dans des essais récents chez l'homme.

Q. Quelles est l'importance des techniques de type IRM dans les recherches actuelles sur le cerveau.

L'IRM, en particulier avec les équipements présents à Neurospin (CEA Saclay), est évidemment très utile pour analyser le fonctionnement cérébral. D'ailleurs, l'ensemble des laboratoires de Neurologie du CNRS de Gif et de la Faculté des Sciences d'Orsay vont se regrouper sur le site de Neurospin dans le cadre de la création du Campus de l'Université Paris-Saclay. Cependant, l'IRM ne permet pas de voir les neurones fonctionner en temps réel. Pour atteindre cet objectif, ce sont les progrès en imagerie cellulaire associée aux techniques de marquage moléculaire qui ont été décisifs. La microscopie confocale et bi-photonique, la fluorescence de protéines-marqueurs, l'immunofluorescence, etc... qui peuvent même être réalisées *in vivo* sont les outils de base. Ils sont associés à des outils informatiques puissants capables de stocker et d'analyser les énormes quantités de données produites.

Q. D'où viennent les cellules-souches?

Les souches peuvent provenir des tissus embryonnaires mais aussi des certains tissus adultes comme on vient de le voir pour le cerveau, mais ces dernières n'ont pas exactement les mêmes propriétés, si bien que l'on ne peut pas les substituer aux cellules embryonnaires. L'utilisation de ces dernières pose évidemment des problèmes éthiques mais pour le conférencier, il n'y a de raison d'en interdire l'utilisation si on suit les règles adoptées au plan international.