

J.-P. Delol



**Par Jean-Pierre  
Changeux**

de l'Académie des sciences

# LA CONNAISSANCE DU CERVEAU : PRIORITE MONDIALE <sup>25</sup>

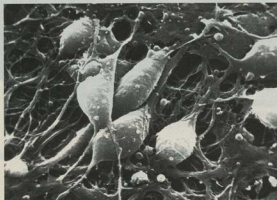
Duchenne,  
de Boulogne



DR

Les maladies du cerveau sont un des fléaux les plus graves qui affectent l'humanité. Près de 40% des dépenses en santé publique relèvent de malades souffrant de troubles neurologiques et psychiatriques. Et nos sociétés avancées, qui ont su faire reculer l'âge moyen de la mort de plusieurs dizaines d'années, se trouvent désormais en butte aux douloureuses perturbations de la mémoire et des conduites associées au vieillissement. La connaissance du cerveau et de sa pathologie est devenue une priorité mondiale. Les années à venir seront celles du cerveau, plus encore peut-être que celles du génome humain.

Les raisons d'un tel espoir se fondent sur une "révolution" à la fois théorique et expérimentale qui s'est concrétisée dans les années 70 par l'apparition du mot *neurosciences*. Il n'est plus question de disciplines cloisonnées : anatomie, physiologie, biochimie ou psychologie. Celles-ci participent désormais, de concert



CNRS

Neurones du  
cortex cérébral

avec d'autres, comme la génétique moléculaire, l'immunologie ou la biophysique, à des projets communs. Le but déclaré de cette révolution est de comprendre les bases neurales des fonctions supérieures du cerveau de l'homme ainsi que sa pathologie.

L'apport principal de la biologie moléculaire (qui n'a pas encore donné toute sa mesure) est, en premier lieu, l'enrichissement spectaculaire du répertoire des molécules que les neurones utilisent pour communiquer entre eux : plus de

quarante neurotransmetteurs, parmi eux de nombreux peptides, participent à cette signalisation chimique et bien d'autres restent à découvrir. Jusqu'à la fin des années 70, on pensait qu'un seul neurotransmetteur était synthétisé et libéré par neurone. Depuis, il a été démontré que plusieurs d'entre eux peuvent coexister dans une même cellule, enrichissant, de ce fait, la palette de signaux dont dispose le neurone pour communiquer avec ses voisins.

Mais, la recherche sur les drogues neuro et psychotropes a subitement pris un tour nouveau avec l'identification des récepteurs de ces neurotransmetteurs. Entités mythiques, postulées dès 1905, ces récepteurs sont désormais des protéines membranaires bien caractérisées. Les séquences de plus de cent d'entre elles ont été établies. Sur cette base, ces récepteurs ont été regroupés en plusieurs grandes familles qui se distinguent par le nombre de segments transmembranaires et par le type d'activité biologique qui est sous leur contrôle : canal ionique, interaction avec une protéine G ou activité protéine kinase. L'ouverture et la fermeture de canaux ioniques individuels associés à la première de ces familles a pu être suivie à l'aide d'une technique biophysique très ingénieuse qui a valu à ses auteurs le Prix Nobel 1991. La paroi du canal a elle-même été identifiée chimiquement au sein de la molécule de récepteur. De même, les molécules canaux responsables des propriétés électriques des neurones engagés dans la propagation de l'influx nerveux le long des nerfs sont désormais des espèces chimiques bien définies. Enfin, des changements moléculaires de courte ou de longue durée modifient l'efficacité des communications entre neurones lors des processus élémentaires d'apprentissage. Des outils pharmacologiques nouveaux, de mieux en mieux ciblés sont développés. Une nouvelle pharmacologie *in vitro* de la mémoire, de la douleur, de l'angoisse, de nouveaux traitements moins invalidants des maladies mentales, sont en train de naître. Des progrès considérables sont à attendre de la pharmacologie du cerveau.

Le cerveau de l'homme est une formidable machine, un univers dont les multiples rouages, les connexions paraissent plus riches et plus diverses que notre galaxie et ses myriades d'étoiles. Néanmoins, déchiffrer cet écheveau extrêmement complexe de cellules, de câbles,

de contacts synaptiques... comprendre comment il se développe, ne paraît plus hors de portée. Nombre de méthodes nouvelles biochimiques ou immunologiques et, surtout, les outils de la génétique moléculaire, offrent le moyen de dresser quelques cartes fonctionnelles encore rudimentaires certes, mais plausibles, du cerveau de l'animal et de l'homme. Beaucoup reste à faire dans la mise en relation de réseaux définis de neurones avec des fonctions particulières. Toutefois, l'analyse des maladies héréditaires qui perturbent ce câblage offre des nouvelles perspectives. Plusieurs gènes responsables de maladies comportant des symptômes neurologiques ou neuropsychiatriques, comme celui du syndrome de fragilité du chromosome X, de la neurofibromatose, de la maladie de Duchenne, du syndrome de Kallmann-De Morsier, ont été récemment clonés et séquencés. D'autres, se rapportant à des troubles psychiatriques, psychose maniaco-dépressive, autisme en sont à un stade plus élémentaire de localisation chromosomique. Enfin, plusieurs gènes régulateurs homologues des gènes homéotiques identifiés chez la drosophile ont été retrouvés chez les mammifères. L'analyse des organismes modifiés par l'inactivation de certains de ces gènes *in vitro* démontre qu'ils jouent un rôle critique non seulement dans l'organisation segmentaire du corps mais, tout particulièrement, dans celle de l'encéphale. De nouvelles banques de données génétiques se constituent, s'enrichissent, offrant de nouvelles possibilités de diagnostic précoce et de thérapie génique pour les années à venir. Même si dans un travail récent, 2375 gènes qui s'expriment dans le cerveau humain ont été

*L'acquisition de la langue maternelle puis de l'écriture...*



ACIP

*La maladie d'Alzheimer frappe aussi les stars. Ici Rita Hayworth.*

identifiés par leur séquence partielle, ce répertoire est très partiel comparé aux dizaines de milliers de gènes sensés s'exprimer dans le cerveau de l'homme. Pour aller plus vite dans le traitement de troubles neurologiques, on fait appel à la méthode plus fruste, mais plus directe, des greffes de tissus nerveux. Les résultats sont encore préliminaires mais encourageants. Cette méthode réussira-t-elle à soulager les malades souffrant de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer ?

L'identification de tous les déterminants chromosomiques qui délimitent l'enveloppe génétique du cerveau humain ne suffira cependant pas pour comprendre son développement dans l'espace à trois dimensions. Il faut, en plus, saisir le rôle des molécules d'adhérence entre cellules, des facteurs de croissance diffusibles qui régulent la prolifération cellulaire et l'extension des câbles dont les interconnexions composeront le réseau cérébral. D'autre part, il est désormais établi que l'activité du cerveau en développement contrôle l'élimination ou la stabilisation de connexions en formation, l'expression des gènes dans des ensembles définis de neurones. Cette "épigénèse" participe à la mise en place d'une empreinte indélébile de l'environnement social et culturel dans le cerveau de l'enfant avec, en particulier, l'acquisition de la langue maternelle, puis celle de l'écriture.

Mais la stabilité de cet édifice, si patiemment

Darwin Odeh/Rapha



*La mouche drosophile*



Maso/B.S.P.

construit au fil du développement embryonnaire et post-natal et qui, chez l'adulte, sans cesse, se remanie, sera durement mise à l'épreuve par le vieillissement et le cortège des processus régressifs qui l'accompagnent. La compréhension des mécanismes des constructions du cerveau devrait mener à l'élucidation des processus qui déstabilisent sa structure chez le vieillard. De nouveaux espoirs sont nés dans le cas de la maladie d'Alzheimer avec la "construction" de souris transgéniques, qui ont incorporé dans leur génome et expriment en excès des fragments d'une protéine, dite amyloïde, qui s'accumule dans le cerveau malade. Ces souris présentent "les plaques" caractéristiques qui accompagnent l'involution du cortex cérébral. Elles semblent également perdre la mémoire... Une étude expérimentale de la

*La caméra à positons, machine à explorer le cerveau.*



maladie d'Alzheimer deviendrait-elle possible ?

Des perspectives d'avenir très novatrices s'ouvrent avec le développement fulgurant d'un nouveau champ de recherche, celui des sciences de la Cognition : un creuset où les neurosciences fusionnent avec les sciences humaines : psychologie, linguistique, sociologie, philosophie ainsi qu'avec les sciences théoriques : mathématiques et physiques. Ici, les enregistrements d'activités des cellules nerveuses individuelles du cortex cérébral sont mises en relation avec des compétences cognitives définies, perception des couleurs, recon-

naissance des visages, anticipations matricielles... Là, les méthodes d'imagerie cérébrale, caméra à positons, magnéto-encéphalographie, résonance magnétique donnent les moyens de circonscrire des états d'activités régionaux, plus globaux, qui signent des états émotionnels et des tâches cognitives de mémoire, d'attention et, même, de discrimination sémantique. Une authentique mise en relation causale du neural et du psychique devient effective chez le sujet sain comme chez le malade. De nouveaux outils sont désormais disponibles pour progresser dans la compréhension des troubles neurologiques et mentaux.

Ces recherches expérimentales et théoriques font réfléchir sur la possibilité de construire des machines réellement intelligentes. Les ordinateurs construits aujourd'hui, même ultra-rapides, manquent de compétences proprement humaines. Ils ne définissent pas eux-mêmes leurs stratégies, leurs intentions. Ils ne créent pas de nouveaux objets mathématiques, d'œuvres d'art... La "conscience" leur manque. Leurs principes d'architecture sont encore beaucoup trop frustes. C'est pourquoi dans plusieurs laboratoires s'efforce-t-on d'échafauder de nouvelles architectures encore formelles capables de réussir à des tâches psychologiques difficiles. L'une d'elles passe le test dit de Wisconsin, dont l'échec signe une lésion du cortex préfrontal, "l'organe cérébral de la raison et de la civilisation". Ce réseau a de la mémoire, raisonne et tire bénéfice d'expériences passées. Mais nous sommes encore loin d'avoir déchiffré les architectures de la raison. Les bases neurales de la conscience sont également au programme !

Comme le disait avec beaucoup d'à propos Jean Bernard « le neuropsychiatre d'aujourd'hui doit être à la fois physicien, chimiste et anatomiste », j'ajouterais qu'il doit également être biologiste moléculaire et chercheur en sciences cognitives. Il ne peut plus se satisfaire des discours invérifiables et flatteurs des spéculateurs de l'inconscient, il doit, au contraire, assimiler le savoir austère des sciences fondamentales comme les données les plus récentes des sciences humaines.

C'est à ce prix, qu'une science objective du cerveau et de ses fonctions les plus élevées pourra s'élaborer. L'avenir est aux sciences du cerveau. ●