

NEUROSCIENCES & comportements juin 2015

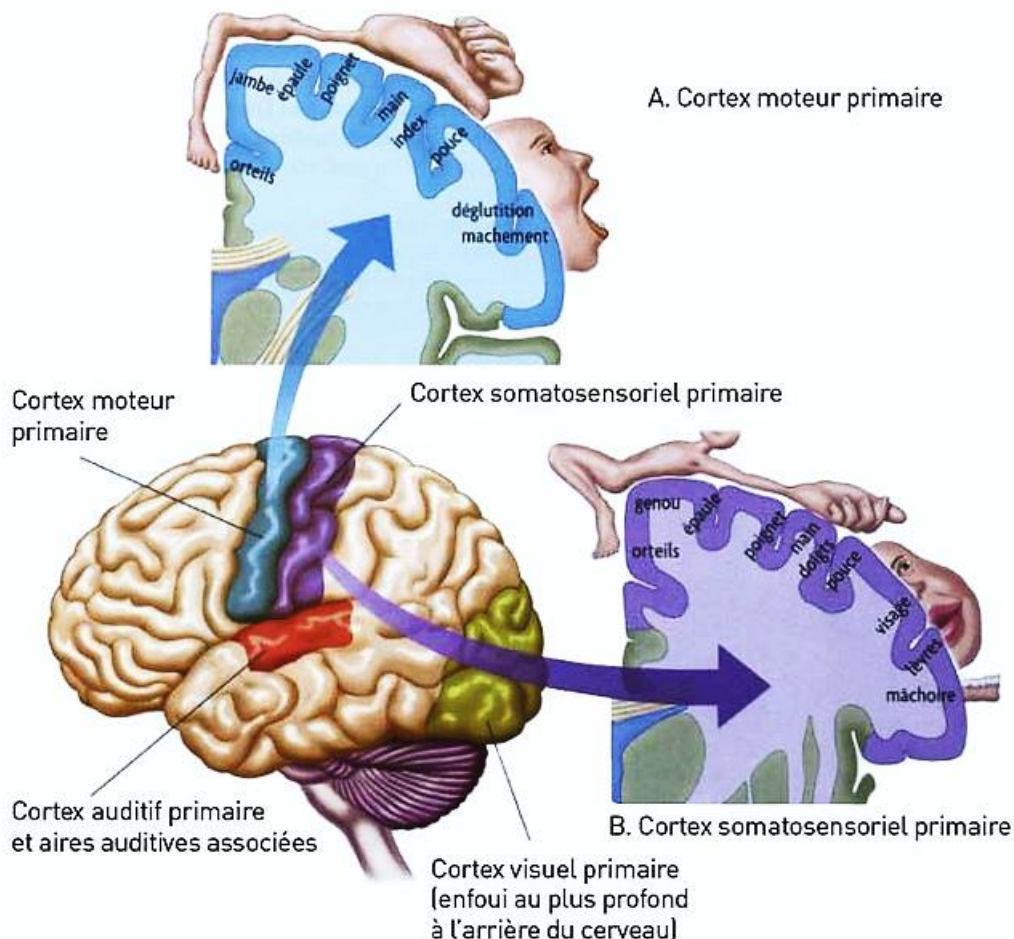
LES NEUROSCIENCES... OU LES FONDEMENTS DES SCIENCES COMPORTEMENTALES

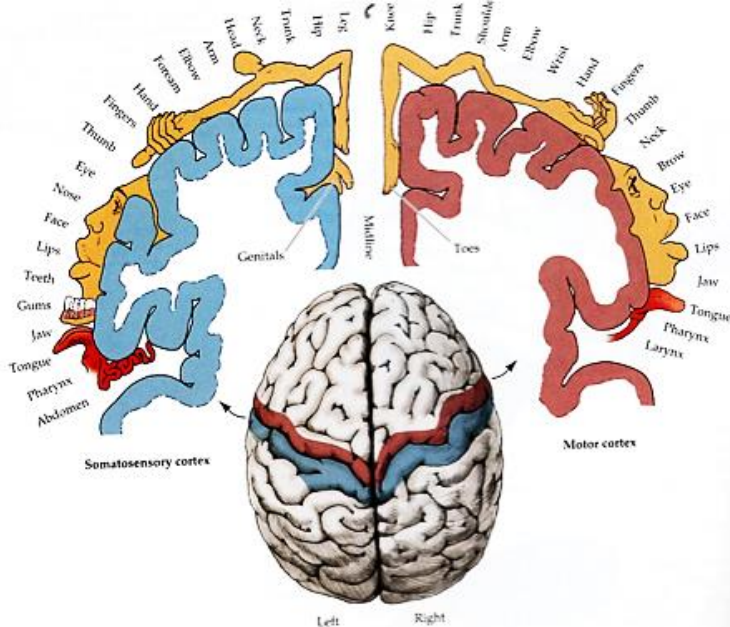
Lors de ces 70 dernières années, l'étude des neurosciences a fait appel à beaucoup de disciplines scientifiques: l'anatomie, la physiologie, la psychologie, la biochimie, la biologie moléculaire, pour ne citer que les principales. Elles ont toutes contribué à résoudre partiellement les mystères de la physiologie du cerveau, de son organisation structurale et fonctionnelle, des modalités de fonctionnement de ses réseaux et de ses éléments cellulaires (neurones et cellules gliales), enfin de la façon dont il contrôle nos comportements "spécifiques" (communs à notre espèce) ou individuels (notre "manière de vivre").

Cet intérêt pour les neurosciences comportementales s'est accentué ces quelques dernières années grâce à l'essor d'une nouvelle discipline d'étude du fonctionnement cérébral, l'imagerie médicale, qui est venue s'ajouter et compléter la liste des disciplines précédentes. Le fait que les médias traitent fréquemment de thèmes qui concernent la psychophysiologie reflète l'intérêt populaire pour ce domaine. Voici ce que l'on pouvait lire en 2000 dans le magazine "Avantages" (n° 144), dans l'article de Françoise Simpère: "Le cerveau à livre ouvert, Une vraie révolution "

Pour comprendre la structure et le rôle des différentes parties du cerveau, on a dû s'en remettre pendant longtemps à des méthodes indirectes. La dissection post-mortem de sujets sains ou ayant souffert de certains déficits suite à une lésion cérébrale localisée nous a permis de faire certaines déductions quant aux implications fonctionnelles de telle ou telle structure.

La destruction sélective de certaines régions cérébrales chez l'animal a aussi permis de confirmer le rôle de certaines structures bien conservées au cours de l'évolution. Plus récemment, vers le milieu du siècle passé, des stimulations électriques appliquées directement sur le cerveau lors de neuro-chirurgies a permis à des chercheurs comme Wilder Penfield d'établir les premières cartes cérébrales fonctionnelles chez l'humain.





La représentation du corps dans le cerveau : homoncule de Penfield

Plusieurs zones de notre cerveau comprennent des représentations de notre corps, avec certains neurones spécialisés dans la sensibilité de nos doigts, de notre langue, de notre nuque, etc. Mais ces cartes neuronales ne sont pas à l'échelle : chaque territoire est en fait proportionnel à l'innervation de la partie du corps concernée. Plus elle est innervée, plus elle occupe une place importante dans la cartographie. Par exemple, la surface neuronale dévolue aux sensations de la main est beaucoup plus importante que pour celles du pied. Si notre corps était bâti selon ces représentations corticales, nous ressemblerions à une créature difforme, ou « homoncule », n'évoquant un humain que de façon lointaine. On parle souvent d'« homunculus de Penfield », ainsi nommés d'après le nom du prestigieux neurochirurgien canadien qui les a étudiés, Wilder Penfield.

Depuis le début des années 1990, différentes techniques d'imagerie cérébrale ont révolutionné cette quête en permettant de « voir le cerveau penser » en temps réel. Si ces techniques nous montrent ce qui se passe dans le cerveau au cours d'une tâche sans avoir à ouvrir la boîte crânienne, c'est surtout grâce aux progrès de l'informatique et de la détection des rayonnements qui ont eu lieu à la fin du XXe siècle.

On distingue généralement l'imagerie anatomique de l'imagerie fonctionnelle. La première est conçue pour mettre en valeur les structures cérébrales et tout ce qui peut venir les perturber (tumeurs, hémorragies, caillots ou autres déformations présentes à la naissance). L'imagerie fonctionnelle mesure pour sa part l'activité de certaines régions du cerveau durant certaines tâches. On l'utilise surtout pour la recherche fondamentale qui vise à mieux comprendre le rôle de nos diverses structures cérébrales, mais aussi pour diagnostiquer des foyers épileptiques ou avant des opérations chirurgicales pour identifier les aires cérébrales au rôle essentiel à garder intactes à tout prix. Une technique d'imagerie anatomique est cependant très souvent utilisée de pair avec une technique fonctionnelle pour mieux cerner l'anatomie et la fonction d'une aire cérébrale chez un individu particulier.

L'imagerie cérébrale (dite aussi neuro-imagerie) désigne l'ensemble des techniques issues de l'imagerie médicale qui permettent d'observer le cerveau, en particulier lorsqu'un individu exécute une tâche cognitive.

L'observation du cerveau par autopsie était imprécise et incomplète, du fait notamment de l'observation post mortem d'un organe figé, laquelle ne pouvait rendre compte du déplacement des tumeurs cérébrales à l'origine de troubles cognitifs, comme l'aphasie. Le développement des techniques d'imagerie médicale couplé aux méthodes de la psychologie cognitive et expérimentale (par exemple, la psycholinguistique) a permis d'observer in vivo l'activité électrique et les flux sanguins dans le cerveau, dont les variations permettent de déterminer les zones cérébrales sollicitées par différents processus cognitifs. Les outils de la neuroimagerie (IRM, tomographie à émission de positons, électroencéphalographie, magnétoencéphalographie,...) ont ainsi largement participé aux progrès des sciences cognitives depuis les années 1990 (voire avant, dès les années 1950 pour l'électroencéphalographie), contribuant à ce qu'on a appelé la décennie du cerveau.

L'imagerie, fenêtre sur le cerveau

- Les neurosciences n'auraient jamais connu un tel essor sans la mise au point des techniques d'imagerie permettant de reconstituer par ordinateur l'activité du cerveau pendant la réalisation de diverses tâches (compter, reconnaître un visage, écouter de la musique, visualiser...).
- Le scanner, par exemple, prend une multitude de clichés au rayon X en tournant autour du crâne.
- Plus récente, la TEP (tomographie par émission de positons, ou PET Scan) repère la radioactivité de substances inoffensives inoculées au sujet, témoignant de l'activité de certaines zones. L'imagerie par résonance fonctionnelle anatomique enregistre les ondes radio émises par les molécules d'eau du cerveau après l'application d'un champ magnétique. La puissante IRMf marie les deux techniques précédentes et permet, en suivant les pics de consommation d'oxygène dans les aires concernées, d'observer avec acuité le cerveau s'activer en temps réel.

<http://www.labos.upmc.fr/center-meg/media/cours%20Line/CoursLine01.pdf>

http://medecineamiens.fr/Cours/L3/M1_PHEFI/UE_Neurotransmissions_neur_oadaptations/09_Imagerie.pdf

https://www.college-de-france.fr/media/stanislas-dehaene/UPL1267245260781049365_Cours_1.pdf

http://www.coma.ulg.ac.be/papers/french/Gosseries_RMLg08.pdf

LES DIFFERENTES TECHNIQUES D'IMAGERIE CEREBRALE

Neuroimagerie structurale

- Histologie et examen post-mortem
- IRM anatomique
- CT-scan
- Tomographie à émission mono-photonique (TEMP, ou en:Single photon emission computed tomography, SPECT) Voxel-based morphometry

L'imagerie structurale (dite aussi anatomique) cherche à identifier, localiser et mesurer les différentes parties de l'anatomie du système nerveux central. Dans la pratique médicale clinique, elle permet d'identifier la localisation et l'extension d'une lésion cérébrale dans une visée diagnostique et/ou d'intervention chirurgicale.

Dans le cadre de la recherche en neurosciences cognitives, l'imagerie structurale apporte des éléments pour interpréter les observations comportementales en neuropsychologie. En déterminant à quelles lésions correspond un déficit cognitif donné, il est possible d'établir que la région cérébrale lésée intervient dans le mécanisme sous-jacent. Ainsi, c'est en observant, post mortem, que le cerveau d'un patient devenu incapable de parler à la suite d'un accident vasculaire cérébral présentait une zone détruite dans le lobe frontal gauche, que Paul Broca déduisit le rôle de cette région dans les processus de langage.

Neuroimagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle cherche à caractériser le cerveau en action. L'usage traditionnel de ces méthodes consiste à faire effectuer une tâche cognitive à un individu et à mesurer le signal produit par l'activité cérébrale. Suivant les techniques et les outils mathématiques employés, il est possible de retrouver, avec plus ou moins de précision, quelle région du cerveau était particulièrement active et à quel moment de la tâche cognitive.

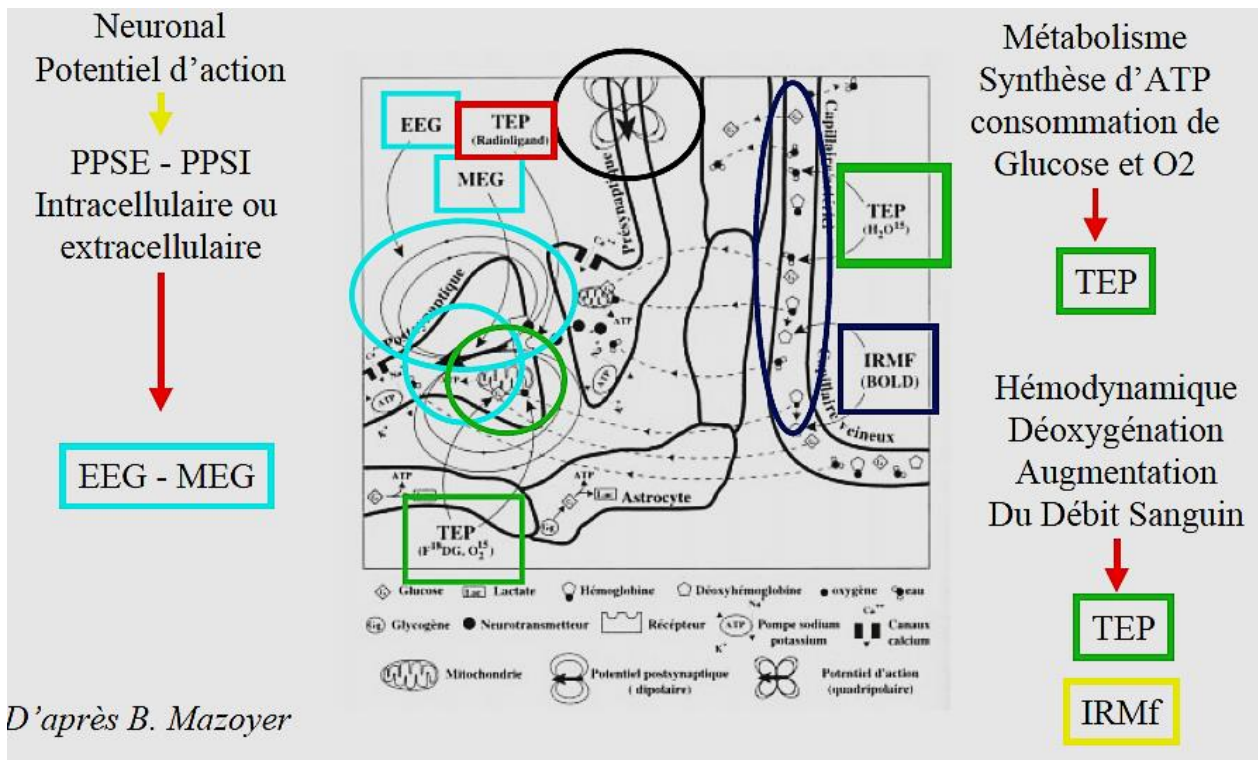
- Etude du cerveau en action :
- Répondre aux questions Où et Quand ?
- Domaine de Recherche entre Sciences de la Vie et Physique, Informatique
- Applications :
 - recherche en Sciences Cognitives
 - recherche clinique (neurologie)

Méthodes invasives

- étude de lésions avec neuropsychologie
- imagerie optique (chez l'animal)
- électrodes intracérébrales (animal et patients)

Méthodes non invasives

- imagerie métabolique et hémodynamique (TEP et IRMi)
- imagerie électrique et magnétique (MEG et EEG)



Bases physiologiques de l'I. C. F.

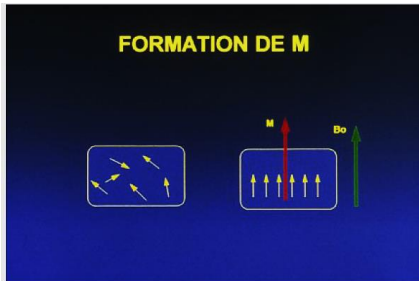
L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) consiste à mesurer le signal BOLD qui reflète le taux d'oxygénation du sang dans le cerveau. Par un mécanisme encore mal expliqué, appelé réponse hémodynamique, l'afflux de sang oxygéné augmente dans les régions qui consomment de l'énergie. Ainsi, il est possible, par cette méthode, de connaître avec une grande précision quelles régions

du cerveau sont spécialement actives lors d'une tâche donnée. Depuis les années 2000, la technique de l'IRM fonctionnelle événementielle donne accès à la dynamique du signal BOLD (avec une résolution temporelle d'environ une seconde) mais cela reste bien plus lent que la dynamique des processus cognitifs.

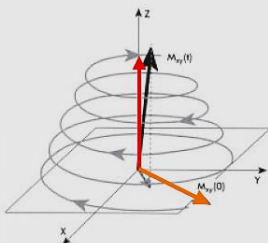
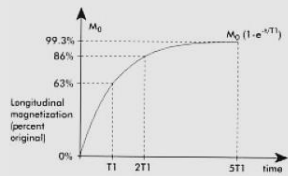
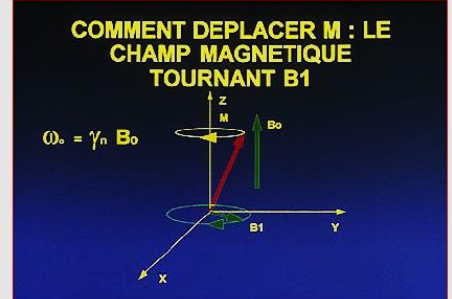
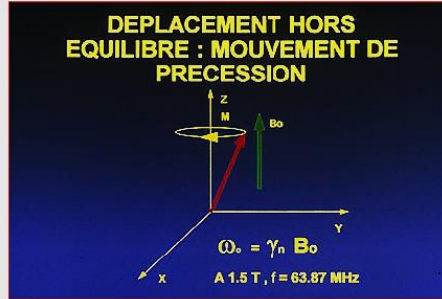
IRM fonctionnelle : principes de l'IRM

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

- basée sur la résonance des spins des protons en présence de B

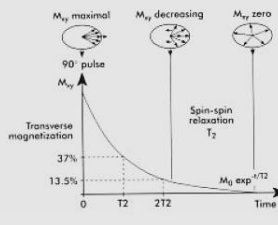


M : moment magnétique



M_z : magnétisation longitudinale

M_{xy} : magnétisation transversale



Comment est faite la sélection spatiale ?

ω dépend de B

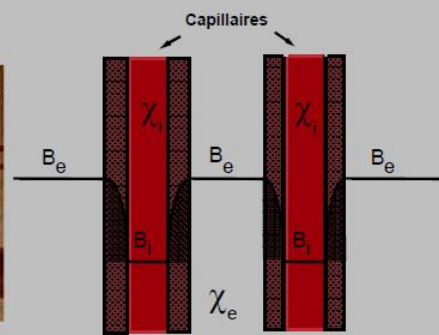
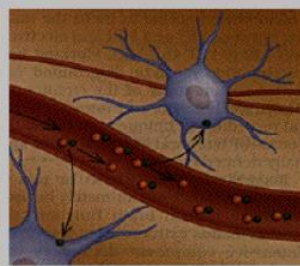
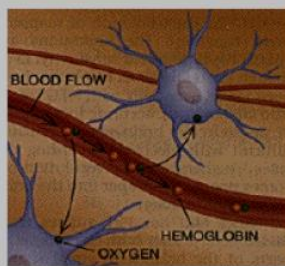


Application de gradients dans plusieurs directions (séquences) :

- Les protons vont précesser à différentes fréquences
- Les signaux associés pourront être séparés par Transformée de Fourier

effet BOLD

- Oxyhémoglobine : diamagnétique.
- Désoxyhémoglobine : paramagnétique.



- Effet BOLD = variation locale de susceptibilité magnétique par variation de concentration en désoxyhémoglobine (agent de contraste intrinsèque) → variation du $T2^*$ → variation de l'amplitude du signal RMN.
- Séquence d'imagerie ultra-rapide sensible au $T2^*$ → séquence EPI (Echo Planar Imaging).
- Technique non invasive de mesure indirecte de l'activation cérébrale.
- Très bonne résolution spatiale (3 à 4 mm).
- Résolution temporelle : environ 1 s.

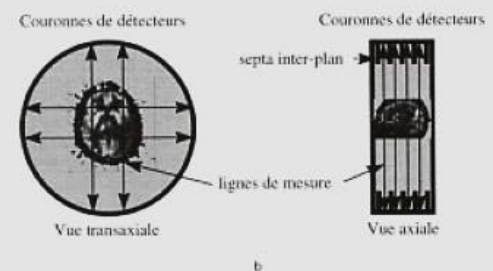
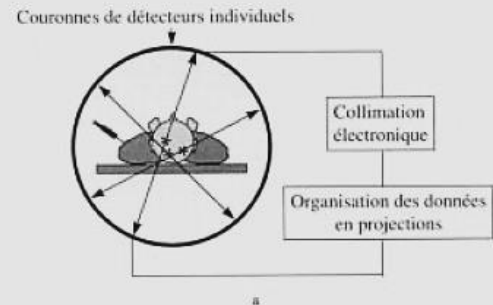
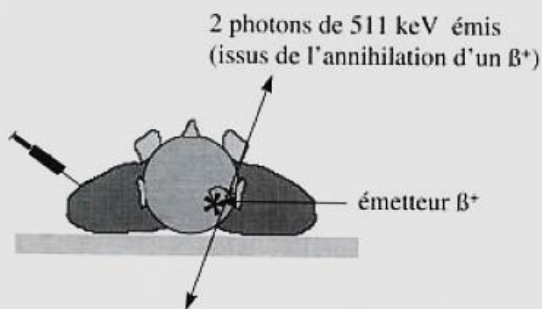
IRM fonctionnelle : principes de l'IRM

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique : - basée sur la résonance des spins des protons en présence de B

La tomographie par émission de positrons (TEP) consiste à mesurer les modifications du débit sanguin au moyen d'un traceur radioactif qu'il faut préalablement injecter par voie intraveineuse. La diffusion du traceur et la modulation du débit sanguin étant des phénomènes relativement lents, cette technique ne donne pas accès à la dynamique des mécanismes neuronaux. Ceci en fait une technique aujourd'hui de moins en moins utilisée pour l'imagerie fonctionnelle. Par contre en utilisant des radiotraceurs ayant une affinité avec certains neurorécepteurs, la TEP permet de mesurer sélectivement l'activité neuronale liée à un mécanisme physiologique précis.

Tomographie par émission de positrons

- Injection d'un traceur radioactif
- Mesure du rayonnement émis par ce traceur sur des capteurs externes

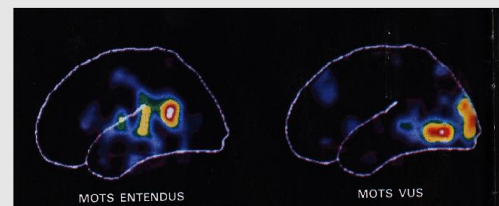


D'après B. Bendriem

TEP : les différents traceurs

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| • ^{15}O –eau | perfusion – débit sanguin |
| • ^{18}F –deoxyglucose | métabolisme du glucose |
| • ^{11}C –raclopride | récepteurs dopaminergiques |
| • ^{18}F –dopa | synthèse de la dopamine |
| • ^{11}C –flumazenil | récepteurs benzodiazépines |

TEP : imagerie d'activation



- **Inconvénients :** Rayonnement radioactif
- Multiples injections
- Faible signal
- Moyennage sur plusieurs sujets

Tomographie par émission de positrons

L'électroencéphalographie (EEG) fut la première méthode de neuroimagerie non invasive, mise au point en 1929, par le neurologue Hans Berger. Contrairement aux deux méthodes dites métaboliques, c'est une mesure directe de l'activité électrique. L'EEG est relativement peu précise spatialement mais elle offre une résolution temporelle limitée seulement par la vitesse de l'électronique de mesure. Une première approche consiste à mesurer des potentiels évoqués : en répétant une même stimulation un grand nombre de fois, il est possible de mettre en évidence des ondes positives et négatives caractéristiques des différentes étapes du processus traitement de l'information (e.g., N100, P300, N400). Une autre approche consiste à mesurer les modifications des activités rythmiques qui semblent jouer un rôle fonctionnel important dans la cognition.

La magnétoencéphalographie (MEG) offre une information relativement similaire à l'EEG, mais elle mesure les champs magnétiques induits par l'activité cérébrale. L'intérêt de la MEG réside dans le fait que, contrairement aux champs électriques, les champs magnétiques ne sont quasiment pas déformés par leur passage au travers des tissus organiques (notamment l'interface entre le liquide céphalo-rachidien et le crâne). Tout comme avec l'EEG, il est possible, via une analyse mathématique du signal de reconstruire les sources du signal électromagnétique. Cela permet d'identifier avec une plus ou moins grande précision les régions d'où sont émis les potentiels évoqués. Cependant, ces techniques de localisation spatiale allongent considérablement le temps de traitement des données et restent encore marginales.

L'Imagerie optique

L'Imagerie spectroscopique proche infrarouge

La mesure du signal optique évoqué (event-related optical signal EROS) est une technique relativement récente (développée à la fin des années 1990).

L'IRMf partage avec le TEP l'avantage d'une bonne résolution spatiale, et offre en outre une bonne résolution temporelle puis que son usage ne repose pas sur la durée de vie d'un produit. Néanmoins, l'IRMf partage également les inconvénients du TEP : innocuité inconnue et méthode invasive, le patient devant être allongé et la machine produisant un bruit infernal. L'EEG et la MEG ne sont pas invasives car elle ne contraignent que fort peu le sujet, l'application des électrodes étant indolore. Elles offrent également une bonne résolution temporelle. Néanmoins, la résolution spatiale de ces méthodes reste mal caractérisée.

Ces dernières années, grâce à l'essor de nouvelles disciplines d'étude du fonctionnement cérébral, dont l'imagerie médicale, qui est venue s'ajouter et compléter la liste des disciplines précédentes l'engouement pour les neurosciences comportementales s'est accentué.

L'objectif principal de ceux qui s'intéressent aux sciences comportementales est non seulement de décrire les comportements, mais aussi d'essayer d'en comprendre les fondements dont les mécanismes physiologiques et biologiques. Presque tous les manuels élémentaires de psychologie présentent une partie consacrée à la psychophysiologie en générale et aux neurosciences en particulier.

Le fait que les médias traitent fréquemment de thèmes qui concernent la psychophysiologie reflète l'intérêt populaire pour ce domaine. Voici ce que l'on pouvait lire en 2000 dans le magazine "Avantages" (n° 144), dans l'article de Françoise Simpère: "Le cerveau à livre ouvert, Une vraie révolution"

«L'imagerie médicale permet de "voir le cerveau penser". La génétique moléculaire identifie des gènes impliqués dans certaines maladies mentales. ... Les neurones activés consomment plus d'oxygène et de glucose, et sont davantage irrigués. Ces modifications métaboliques sont mises en évidence par une technique d'imagerie médicale -la tomographie par émission de positons- à la fois précise et peu invasive. Le sujet subit juste une perfusion d'eau légèrement radioactive, éliminée quelques minutes après l'arrêt des tests.

Penser, c'est déjà agir

On a ainsi vérifié que les zones activées diffèrent lorsque la personne regarde passivement /opérateur bouger des objets, ou lorsqu'elle le regarde avec /intention d'imiter ses gestes, explique Jean Decety, docteur en biologie humaine et directeur de recherche à l'Inserm (U. 280, Lyon). L'envie d'imiter se voit sur l'image cérébrale. Une étude de ce type permet de mieux comprendre le processus d'apprentissage, base de /acquisition des connaissances. Une application de cette recherche a été faite par des Canadiens: on demande à des patients paralysés à la suite d'un accident neurologique d'imaginer dans leur tête le geste à accomplir, pour vérifier s'ils arrivent plus facilement à mouvoir le membre malade après cette visualisation. Autre application bien connue: la préparation des sportifs qui décomposent mentalement chaque geste et améliorent ainsi leurs performances musculaires. Penser, c'est déjà agir... L'étape ultérieure sera de vérifier si l'envie d'imiter suivie d'un passage à l'acte et l'envie d'imiter sans passage à l'acte activent les mêmes zones du cerveau. On a l'air de couper les cheveux en huit, mais la réponse à cette question serait lourde de conséquences. On pourrait savoir ce qui différencie la pulsion maîtrisée de la pulsion irrésistible, et peut-être traiter préventivement des violeurs ou autres psychopathes. Cependant, ma! utilisé, ce genre de découverte pourrait amener à traiter comme «déviant» ceux qui ne penseraient pas dans la norme. H suffit de voir comment certaines équipes cherchent fébrilement LE gène de l'homosexualité..."Serait-H gênant de découvrir que les zones cérébrales du désir ne sont pas les mêmes chez les homosexuels et les hétérosexuels?" s'interroge Jean Decety. "Non, si mettre cette différence en évidence reste du domaine scientifique. En revanche, l'utiliser dans des buts de normalisation poserait un problème éthique qui ne concernerait plus seulement les chercheurs mais l'ensemble de la population." Pour les chercheurs, le but est de comprendre le fonctionnement de cet organe qui fascine parce qu'il produit la pensée: "H faut sortir de la dualité corps/esprit qui gouverne la médecine depuis des siècles, s'insurge Jean Decety. La pensée est fabriquée par le cerveau, organe physique. Donc la pensée est physique. Cela ne la dévalorise en aucune façon, mais signifie qu'on ne peut pas dissocier le fonctionnement du corps et celui de l'esprit. Le corps EST l'esprit." Avec, toutefois, un bémol: "Lorsque je pense, on peut visualiser l'activation de mes neurones, reconnaît Edouard Zarifian, professeur de psychiatrie et de psychologie au CHU de Caen, mais on ne sait pas si je pense tendrement à mes enfants ou tout bêtement à une choucroute garnie! L'imagerie médicale met en évidence des processus cognitifs -apprentissage, imitation- mais elle ne prend pas en compte les émotions..."

A lire:

- Biologie des passions, par Jean-Didier Vincent (Odile Jacob)
- Le cerveau qui voit, par Raymond Brayer (Odile Jacob).
- La force de guérir, par Edouard Zarifian (Odile Jacob).

On peut lire dans "Psychobiologie" de Rosenzweig, Leiman à Breedlove (Neurosciences et cognition, édition DeBoeck Université):

"En sciences de la santé, on reconnaît de plus en plus les interactions réciproques qui existent entre le comportement d'une part et la structure du corps et sa fonction d'autre part. Par exemple, une nouvelle application en est donnée par la psycho-neuro-immunologie qui étudie les relations entre la maladie, le système immunitaire, le cerveau et des facteurs psychologiques. (Ader et Cohen, 1993). Dans la mise au point des programmes d'enseignement de psychologie professionnelle (incluant la psychologie clinique, /orientation et la psychologie scolaire), /Association américaine de Psychologie (1980) exige que chaque étudiant fasse preuve de compétences dans quatre domaines fondamentaux. Le premier s'intitule «bases biologiques du comportement: psychologie biologique, psychologie comparée, neuropsychologie, psychophysique sensorielle, psycho-pharmacologie». La neuropsychologie, discipline spécialisée qui s'intéresse aux altérations du comportement liées aux dysfonctionnements nerveux, doit largement faire appel aux données de la psychologie biologique (Kolb et Whishaw, 1990). Par ailleurs, les "neuroscientistes" peuvent au hasard être amenés à mettre en oeuvre leur savoir dans des environnements éloignés des neurosciences et nécessitant des connaissances en sciences comportementales... Comme les autres sciences, la psychologie biologique a pour objectif d'améliorer la condition humaine. Einstein, s'adressant à des étudiants, indiquait que «l'humanité et son destin devaient toujours constituer j'intérêt majeur de tous les scientifiques ... afin que les créations de notre esprit soient une bénédiction, et non une malédiction »."

Eric Kandel a décodé les mécanismes fondamentaux d'un comportement essentiel, la mémoire, en étudiant... les quelques neurones d'un mollusque : l'aplysie !!!

Lauréat du prix Nobel de physiologie-médecine en 2000, il est aujourd'hui l'un des neuroscientifiques les plus renommés au monde.



En effet, il y a 50 ans, le neurobiologiste Eric Kandel a disséqué l'aplysie (*Aplysia californica*) et y a trouvé un trésor qu'il utilisa pour élaborer les fondations des neurosciences modernes. Grâce à l'aplysie. E. Kandel a montré que nous apprenons non pas en modifiant nos neurones, mais en renforçant ou en créant de nouvelles synapses, les connexions entre neurones. Puis il tenta d'élucider les mécanismes complexes et fondamentaux sous-jacents à ce processus vital ; il découvrit le rôle déterminant des gènes dans l'élaboration des synapses. En effet, ce sont les gènes qui modifient notre cerveau, en réaction à l'environnement, tout comme ils donnent forme au corps et à ses constituants. Les gènes et l'environnement interagissent en permanence.

Ces découvertes, pour lesquelles E. Kandel a partagé en 2000 le prix Nobel de physiologie-

médecine avec Aavid Carlsson, de l'Université de Göteborg en Suède, et Paul Greengard, de l'Université Rockefeller aux États-Unis, ont lancé la conception "connexionniste" des neurosciences : le cerveau est un organe plastique, c'est-à-dire un ensemble de connexions entre neurones et aires cérébrales qui évoluent. Pour reprendre les tenues du neurobiologiste Joseph Ledoux, de l'Université de New York. E. Kandel fut le premier à établir que « nous sommes nos synapses ». Si E. Kandel a avant tout participé à asseoir les neurosciences du XXe siècle sur des bases solides, sa vie reflète certains des événements de ce même siècle. Psychiatre avant de devenir neurobiologiste, E. Kandel se tourna vers cette nouvelle discipline parce qu'il cherchait des explications du comportement humain qu'il puisse valider par l'expérience, ce que la psychiatrie des années 1950 ne permettait pas. Quand il émigra aux États-Unis pour fuir le régime nazi et la Seconde Guerre mondiale, il s'intéressa à la mémoire : pour lui, déchiffrer la fabrication des souvenirs revenait à comprendre son essence et son identité. « Nous sommes qui nous sommes à cause de ce que nous avons appris et de ce dont nous nous souvenons ! » Et il n'a pas seulement montré que c'est vrai, mais aussi comment cela se produit. Certains pensent peut-être que réduire la mémoire à des mécanismes lui fait perdre de sa magie. Mais E. Kandel - qui apprécie Proust autant que Pavlov et est profondément humaniste - insiste sur le fait que nos pensées et nos émotions émergent de mécanismes biologiques. Dans son bureau de l'Université Columbia, à New York, il rit et s'exclame : « Évidemment que l'esprit est un produit du cerveau ! Comment pourrait-il en être autrement ? » Pourtant, E. Kandel est tout sauf un réductionniste froid. Il est aimable, chaleureux, large d'esprit et drôle. Né à Vienne en 1929, il a grandi - d'abord à Vienne, puis à New York quand sa famille a fui sa ville natale - dans l'amour de la littérature, de la musique, de l'histoire et des sciences. Il s'intéresse aux mécanismes de la mémoire et à la façon dont elle façonne le caractère et la culture. Souvent intéressé pour la psychiatrie, par exemple, vient notamment de son admiration pour les écrits de Sigmund Freud. Et son intérêt pour la mémoire vient de la puissance des souvenirs de son enfance, notamment de cette nuit où l'horreur les a frappés, lui et sa famille.

A quoi ressemble *Aplysia Californica* ? À une aubergine. Il est gros - mesure jusqu'à 35 centimètres de long et peut atteindre 2.5 kilogrammes ; il est violet à force de manger des algues. Dérangez-en un, et il émet un « joli liquide rouge violacé qui colore l'eau à 35 centimètres à la ronde ». C'est ainsi que le décrivait Darwin. Ce n'est pas une des splendeurs de la mer.



L'aplysie Aplysia Californica (à gauche) fut le modèle d'étude d'E. Kandel, car elle ne possède que quelques milliers de neurones, dont certains visibles à l'œil nu (à droite, des neurones colorés). C'est ainsi qu'E. Kandel découvrit que la mémoire est due à des remaniements des synapses, les espaces de connexion entre neurones.

Certes, l'aplysie est élémentaire. Elle est molle et n'est dotée que de 20 000 neurones, mais la plupart d'entre eux sont suffisamment gros pour être vus à l'œil nu et donc étudiés avec des électrodes. Quarante cinq années

de travail avec l'aplysie suivirent, un récit plein de rebondissements. Mais qui s'articule autour de deux grands types d'expériences : le conditionnement et la sensibilisation.

E. Kandel a d'abord étudié un réflexe de l'aplysie : quand on touche une blanchie, elle se rétracte. Il a alors fait une expérience : juste avant de toucher la blanchie, il donnait un petit choc électrique sur la queue de l'aplysie. Après avoir répété l'expérience plusieurs fois, l'animal finit par rétracter sa branchie non pas quand on la touchait, mais quand elle recevait un choc électrique ; c'est le conditionnement. D'un point de vue comportemental, une telle expérience n'a rien de nouveau : c'est la reproduction des expériences de Pavlov. Mais, contrairement à Pavlov, E. Kandel observait non seulement le comportement de l'animal, mais aussi les mécanismes neuronaux mis en jeu.

Après plusieurs années de recherche (avec de nombreuses aplysies et plusieurs collègues), il a identifié et décortiqué les circuits synaptiques, la dynamique, les mécanismes de signalisation et même les gènes qu'une telle tâche nécessite. Notamment, E. Kandel montra que, quelle que soit la vitesse d'apprentissage des aplysies, elles utilisent toutes le même circuit de 30 neurones. C'est ainsi qu'il découvrit la « nature » synaptique de la mémoire. Car si cet apprentissage implique les mêmes neurones, cela signifie que les différences de capacités entre les divers mollusques se trouvent dans les connexions entre neurones. Puis E. Kandel fit d'autres découvertes avec l'aplysie. Il montra par exemple que, bien que la mémoire à court terme résulte du renforcement de synapses existantes, la mémoire à long terme requiert la création de nouvelles synapses. Il identifia plusieurs neurotransmetteurs, confirma ou précisa leur rôle dans la mémoire. Et depuis 1990, il a identifié plusieurs éléments de la « cascade » de l'expression génique qui fabrique les synapses - les gènes créent des messagers activant d'autres gènes, eux-mêmes codant des protéines qui contrôlent encore d'autres gènes... E. Kandel insiste sur le fait que « les gènes ne sont pas simplement des déterminants du comportement, ils sont aussi les serviteurs de l'environnement ».

Les découvertes sur les interactions des gènes avec l'environnement et la nature synaptique de la mémoire sont au cœur du travail d'E. Kandel. Elles ont également un impact en psychiatrie, la spécialité médicale à laquelle il a été formé et qu'il a abandonnée pour les neurosciences. Il veut transformer cet « art de guérison interprétatif » en « une discipline moderne fondée sur la biologie moléculaire ». Le cadre interprétatif vieillissant de la psychiatrie doit être repensé pour incorporer ce que nous avons appris des mécanismes biologiques de la mémoire et des émotions.

La découverte et la démonstration que la mémoire est synaptique confirment une notion initialement proposée par le neurobiologiste espagnol. Santiago Ramon y Cajal qui défendait une vision de l'esprit assez différente de celle de Freud. En 1894, Ramon y Cajal avait suggéré que la mémoire est stockée non pas dans les neurones (dont la découverte lui vaudra le prix Nobel en 1906) mais dans la formation de nouvelles connexions entre neurones. Toutefois, connue il ne disposait pas des outils nécessaires pour explorer les modifications synaptiques, il ne fut pas en mesure de poursuivre son hypothèse synaptique de la mémoire. C'est dans les années 1960 qu'E. Kandel valida le modèle de l'apprentissage synaptique... et encouragea ses collègues psychiatres à devenir biologistes. Néanmoins, intégrer la psychiatrie aux neurosciences n'est pas une mince affaire. Les psychiatres partageant les ambitions d'E. Kandel tel Smart Yudofsky qui dirige aujourd'hui le Département de psychiatrie clinique de la Faculté de médecine Baylor aux États-Unis, admettent qu'ils commencent juste à faire converger la biologie et l'interprétation psychiatrique. Néanmoins, une nouvelle psychiatrie, que l'on pourrait qualifier de kandélienne, n'est-elle pas en train de naître ? Si tel est le cas la conséquence la plus directe d'une telle conception de la psychiatrie se manifesterait par la mise au point de nouveaux médicaments. Les médicaments utilisés en psychiatrie aujourd'hui sont peut-être meilleurs que ceux d'hier, mais ils sont encore assez grossiers. Par exemple, les antidépresseurs de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine modifient la concentration de la sérotonine partout dans le cerveau, alors que leur effet sur l'humeur se joue au niveau de récepteurs localisés dans certaines régions du cerveau. De fait, ils ont des effets secondaires indésirables sur la fonction sexuelle, provoquent des vertiges, des insomnies ou une grande fatigue. Ces antidépresseurs « ignorent » aussi les variations génétiques entre

patients, de sorte qu'ils sont sans effets chez certaines personnes. On a donc besoin de molécules ciblant précisément la chaîne d'expression génique responsable de la détresse mentale. Les chercheurs identifient actuellement des « variants » des gènes (des formes légèrement différentes d'un même gène) associés à des maladies, telles la schizophrénie, l'anxiété et la dépression. Un médicament pourrait, par exemple, inhiber spécifiquement l'expression d'un variant génique particulier codant le transporteur de la sérotonine - l'allèle « court » -, dont on sait qu'il favorise la dépression. De tels médicaments mieux ciblés seraient plus efficaces et auraient moins d'effets secondaires.

La thérapie verbale changerait aussi - et a déjà changé. Par exemple, on a récemment montré que, chez certaines personnes, les psychothérapies comportementales ou les thérapies verbales modifient la chimie du cerveau aussi efficacement que des médicaments. Ainsi, la thérapie verbale diminue l'activité d'une aire cérébrale nommée noyau caudé chez des patients obsessionnels compulsifs, et elle normalise les concentrations de sérotonine et le sommeil de certains patients dépressifs. Ces modifications physiologiques seraient différentes de celles engendrées par les médicaments. En 2004, on a montré que les modifications métaboliques provoquées par une psychothérapie efficace chez des patients dépressifs ont surtout lieu dans les aires « pensantes » du cerveau, tel le cortex frontal, tandis que les antidépresseurs modifient davantage les aires sous-corticales « non pensantes ». Cette découverte correspond bien aux idées d'E. Kandel sur l'importance des interactions des gènes avec l'environnement : la psychothérapie représente un changement de l'environnement, tandis que les médicaments modifient l'expression des gènes. En conséquence, certains psychiatres adaptent leur démarche. Selon Glen Gabbaid, psychanalyste et professeur de psychiatrie à la Faculté Baylor, les médicaments agissent sur ce que l'on pourrait nommer le tempérament de base, tandis que les psychothérapies modulent le comportement. Si le patient a une tendance générale à l'abattement ou à la passivité, les médicaments sont sûrement efficaces ; mais ils ne changent pas le comportement d'une personne, ce que seules les psychothérapies peuvent faire.

Toujours est-il que la théorie connexionniste de l'esprit lancée par E. Kandel nous a permis de nous percevoir autrement. Nous abordons l'esprit d'une façon de plus en plus « mécanique », en remplaçant des histoires freudiennes de conflits et de psychés en guerre par des histoires de « messagers errants » et de « récepteurs sourds ». Cette nouvelle approche de la nature humaine ne nous voit ni comme des machines génétiques préprogrammées, ni comme des êtres aux conflits internes inextricables, mais comme des circuits malléables que nous pouvons modifier et guérir.

Et les aphysies d'E. Kandel, avec leurs 30 centimètres de long et leur couleur violette, n'ont pas fini de livrer tous leurs secrets. Il y a moins de cinq ans, des collègues d'E. Kandel ont découvert qu'une protéine nommée CPEB joue un rôle clé dans la mémoire à long terme. Elle a une structure proche de celle d'un prion, cette protéine qui provoque les maladies cérébrales, telle la maladie de la vache folle. E. Kandel cherche maintenant à manipuler cette molécule pour améliorer la mémoire. Il étudie aussi le rôle de certains gènes, tels Grp et stathmin, dans la mémoire des souris. Avec les souris, E. Kandel revient à son travail initial sur la dynamique du cerveau, qui était hors de portée il y a 45 ans. « Aujourd'hui, on se place à l'échelle des systèmes », dit-il. « Avec l'aphysie, on peut prendre une question moléculaire et l'étudier jusqu'au bout. Mais cet animal n'a pas de conscience, ni de pensées. Les souris, à leur façon, si. »

Maintenant que les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents à ces fonctions cérébrales sont connus, l'étude de ces fonctions supérieures peut commencer.