



Idées débats, tribunes

Alain Chédotal

NEUROBIOLOGISTE, MEMBRE
DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

Comment le cerveau se construit et comment le réparer

La nouvelle série de notre partenariat avec l'Académie des sciences présente un éclairage sur l'actualité de la recherche scientifique à travers l'expérience personnelle d'académiciens nouvellement élus, dans toutes les disciplines.

Alain Chédotal, neurobiologiste à l'Institut de la vision à Paris, directeur de recherche à l'Inserm, expose les enjeux de sa discipline, les neurosciences du développement qui, en s'appuyant sur des innovations technologiques très récentes, en particulier en imagerie 3D, visent à comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant le développement du système nerveux et, en conséquence, à envisager de nouveaux traitements de maladies neurologiques et des lésions cérébrales.

Le cerveau humain contient près de 90 milliards de neurones, des cellules hautement spécialisées qui seules sont capables de générer, propager et transmettre des signaux électriques à d'autres neurones, et aussi aux muscles.

La fréquence, la durée et l'intensité des signaux sont les composantes principales du langage permettant aux neurones de communiquer entre eux, donc à notre cerveau d'interagir avec le monde extérieur et de penser. C'est ce code neural que les chercheurs en intelligence artificielle tentent actuellement de décrypter. Les neurones sont interconnectés par des prolongements appelés axones pouvant atteindre près d'un mètre de long à l'âge adulte. Le réseau des connexions neuronales est organisé de manière très précise : certains neurones sont monogames, reliés à un seul neurone, mais d'autres ont des milliers de partenaires.

DES AXONES BIEN GUIDÉS...

C'est au célèbre neuroanatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal (prix Nobel de médecine en 1906) que l'on doit la découverte des réseaux neuronaux et des grands principes de leur fonctionnement. C'est aussi ce chercheur qui, le premier, a essayé de comprendre comment les connexions neuronales se mettaient en place au cours du dé-

veloppement embryonnaire. À sa naissance, le neurone est dépourvu d'axone et va se déplacer dans l'ébauche du cerveau pour rejoindre la position qu'il occupe chez l'adulte. De manière concomitante, l'axone émerge du neurone et pousse de plusieurs dizaines de micromètres (1) par jour.

Si on a d'abord pensé que la croissance des axones était principalement aléatoire et qu'ils se connectaient à des neurones cibles un peu au hasard des rencontres, les recherches entreprises depuis une

mettent aux axones de les décoder est une des principales voies de recherche de notre équipe.

Comprendre les processus qui contrôlent le développement des connexions cérébrales est essentiel pour diverses raisons. Tout d'abord, des erreurs de guidage axonal peuvent conduire à la mise en place de mauvaises connexions qui résultent en un dysfonctionnement plus ou moins sévère du cerveau. Ainsi, la plupart des strabismes sont liés à un mauvais ancrage, autour de la huitième se-

Des connexions neuronales erronées pourraient contribuer aux troubles de l'autisme ou à la schizophrénie.

trentaine d'années ont révélé que ce n'était pas le cas. Pour se repérer, l'axone est en effet équipé, à son extrémité terminale, d'une structure appelée cône de croissance, véritable tête chercheuse très mobile. Le cône de croissance scanne le cerveau à la recherche d'indices qui, à l'instar de panneaux indicateurs, vont le guider pas à pas vers ses cibles. Certains signaux agissent de manière négative sur l'axone et le contraignent à rebrousser chemin, alors que d'autres vont l'attirer en stimulant sa croissance. L'identification de ces indices et des mécanismes qui per-

mettent aux axones de les décoder est une des principales voies de recherche de notre équipe. Comprendre les processus qui contrôlent le développement des connexions cérébrales est essentiel pour diverses raisons. Tout d'abord, des erreurs de guidage axonal peuvent conduire à la mise en place de mauvaises connexions qui résultent en un dysfonctionnement plus ou moins sévère du cerveau. Ainsi, la plupart des strabismes sont liés à un mauvais ancrage, autour de la huitième se-



PATRICK DELAPIERRE / INSERM

LE FUTUR, RÉGÉNÉRER LES CONNEXIONS CÉRÉBRALES

L'axone est paradoxal. Alors que, au cours du développement, il croît très rapidement, arrivé à maturité, il devient incapable de repousser dans le cerveau et la moelle épinière. Ainsi, chez l'homme, comme chez tous les mammifères, une rupture accidentelle des axones après la naissance, à la suite par exemple d'un choc, va interrompre de manière définitive la propagation des signaux neuronaux au-delà de la zone de lésion : qu'est-ce qui explique cette incapacité des axones à régénérer ? Pourrait-on les rajeunir et, ainsi, arriver à réparer les connexions interrompues ? Les travaux d'Albert Aguayo (Montréal) et de Martin Schwab (Zurich) à la fin des années 1980 ont montré que des signaux inhibiteurs présents dans le cerveau adulte étaient en partie responsables de l'absence de régénération. Plus récemment, le groupe de Zhi-gang He (Harvard) a identifié plusieurs molécules qui, au sein même des neurones, agissent comme des freins et bloquent la croissance des axones adultes.

Des traitements expérimentaux ciblant ces freins et signaux inhibiteurs ont permis de stimuler, chez la souris, la régénération des axones dans le nerf optique qui connecte la rétine au cerveau. Bien que la régénération soit encore très incomplète, la vision est partiellement récupérée.

Ces résultats étonnants laissent envisager la possibilité dans un avenir peut-être pas si éloigné de pouvoir réparer les circuits neuronaux lésés. Il faudra cependant s'assurer que les axones régénérés se reconnectent aux bons neurones cibles et les y aider si besoin en utilisant nos connaissances du développement axonal normal. Un consortium international, auquel nous participons, a même l'ambition (peut-être déraisonnable) d'essayer de greffer des yeux pour traiter la cécité, mais il faudra probablement une décennie au moins avant que cette utopie ne devienne réalité.★

(1) 1 micromètre = 0,000 001 mètre ou 0,001 millimètre.

Il est possible de rendre transparents les tissus biologiques pour observer le cerveau en 3D. Une révolution!

Pourtant, des progrès récents d'une technique faisant appel à l'imagerie par tenseur de diffusion (qui mesure l'hétérogénéité de la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau) laissent penser qu'il sera possible un jour d'imager au moins certains types de connexions cérébrales pendant leur mise en place.

DE NOUVELLES MÉTHODES D'IMAGERIE

Plus d'un siècle après la découverte des neurones, et malgré des progrès constants dans le domaine de la microscopie et de l'imagerie cérébrale, on ne fait que commencer à appréhender la complexité et la diversité des connexions cérébrales. Cela s'explique en partie par la difficulté technique, a priori insurmontable, que représente la visualisation des axones et du suivi de leur trajectoire dans le cerveau, même post-mortem. Les tissus biologiques étant opaques, on n'a pu jusqu'à présent observer les neurones que sur des coupes de cerveau de quelques micromètres qui laissent passer la lumière. La re-

construction du trajet de l'axone à partir de ces coupes demeure un vrai casse-tête, en particulier dans le cerveau humain.

Cependant, de nouvelles méthodes d'imagerie révolutionnaires voient le jour, ces dernières années. Elles font appel à des processus chimiques permettant de rendre transparents les tissus biologiques intacts. Les neurones sont alors visualisés grâce à des marqueurs fluorescents et à l'utilisation d'un microscope à feuillet de lumière équipé d'un laser qui scanne en trois dimensions et très rapidement le tissu éclairci, par exemple un cerveau. Notre équipe a développé cette approche pour étudier le développement des connexions cérébrales dans des souris modèles de maladies neurologiques humaines. Nous avons également réussi à l'appliquer à l'homme et commencé à cartographier le développement de connexions neuronales au cours du développement embryonnaire humain. Malheureusement, à ce jour, ces techniques ne permettent pas l'imagerie de tissus vivants.

■ POUR EN SAVOIR PLUS

LE SITE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES : WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR

« **Cerveau, l'expo neuroludique** » : exposition permanente sur le cerveau à la Cité des sciences (Paris), dont le site propose plusieurs contenus grand public : cite-sciences.fr/fr/au-programme/expos-permanentes-dexploration-cerveau/lexposition/ Notamment une vidéo, « Naissance d'un cerveau », qui décrit en termes très simples le développement de l'organe.

Une collection de films 3D d'embryons humains réalisés par l'équipe d'Alain Chédotal : transparent-human-embryo.com

« **Le développement, la maintenance et la physiologie des circuits neuronaux** » : conférences (en anglais) filmées en 2014 à l'occasion d'un colloque au Collège de France organisé par le Pr Alain Prochiantz : www.college-de-france.fr/site/alain-prochiantz/p1391527416455_content.htm