

# NEUROSCIENCES

comportements

sept. 2010

## LES NEUROSCIENCES...

### OU LES FONDEMENTS DES SCIENCES COMPORTEMENTALES ...

Lors de ces 70 dernières années, la révolution des neurosciences a fait appel à beaucoup de disciplines scientifiques: l'anatomie, la physiologie, la neurologie, 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 engouement 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 listes 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** "

*« 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 l'opérateur bouger des objets, ou lorsqu'elle le regarde avec l'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 l'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, mal utilisé, ce genre de découverte pourrait amener à traiter comme «déviant» ceux qui ne penseraient pas dans la norme. il suffit de voir comment certaines équipes cherchent fébrilement LE gène de l'homosexualité..."Serait-il 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 pas 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: "Il 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 Zariflan, 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 Bruyer (Odile Jacob).
- La force de guérir, par Edouard Zariflan (Odile Jacob).

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.

On peut lire dans "Psychobiologie" de Rosenzweig, Leiman & 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, l'orientation et la psychologie scolaire), l'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 Whîshaw, 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 l'intérêt majeur de tous les scientifiques ... afin que les créations de notre esprit soient une bénédiction, et non une malédiction ». "**

Les cours de ce site sont conçus pour aider à la compréhension des bases biologiques et physiologiques de comportements humains.

### ERIC KANDEL : L'ESPRIT DISSEQUE

Lauréat du prix Nobel de physiologie-médecine en 2000, **Eric Kandel a décodé les mécanismes fondamentaux d'un comportement essentiel, la mémoire, en étudiant... les quelques neurones d'un mollusque : l'aplysie.** Il est aujourd'hui l'un des neuroscientifiques les plus renommés au monde.



*Mince et vif, âgé de 80 ans, Eric Kandel dirige l'un des laboratoires de neurosciences les plus dynamiques*

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 Arvid 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 termes 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 XX<sup>e</sup> 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. Son intérêt 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.**

## L'ESPRIT : UN PRODUIT DU CERVEAU...

*E. Kandel a raconté cette histoire dans sa biographie À la recherche de la mémoire. C'était le 9 novembre 1938, deux jours après son neuvième anniversaire. L'enfant jouait avec son cadeau d'anniversaire, "une magnifique voiture bleue", dans l'appartement de ses parents, à Vienne. C'était en début de soirée. Son père, qui possédait un magasin de jouets, aurait déjà dû être rentré. Le plaisir d'Eric fut interrompu par des coups violents sur la porte d'entrée. La police nazie était là pour arrêter cette famille juive. Sa mère reçut l'ordre d'emballer quelques affaires et de quitter l'appartement. Quelques jours plus tard, la famille était à nouveau réunie - miraculeusement -, car le père d'Eric avait obtenu sa libération pour s'être battu avec les Autrichiens pendant la Première Guerre mondiale. Pendant leur absence, l'appartement avait été saccagé. Tout ce qui avait de la valeur, y compris la nouvelle voiture d'Eric, avait été volé. Un an après, année qu'il qualifiera d'"humiliante et effrayante", lui et son frère fuirent aux Etats-Unis, où leurs parents les rejoindront ensuite.*

Ce sont les souvenirs les plus tenaces d'E. Kandel. Pourquoi sont-ils aussi solides ? C'est pour trouver une réponse à cette question qu'il s'intéressa à l'esprit. E. Kandel termina sa scolarité secondaire à New York, puis entreprit des études universitaires à Harvard, où il s'intéressa à la psychanalyse, ce qui le conduisit à la Faculté de médecine de l'Université de New York en 1952. C'est alors qu'un devoir de neuroanatomie apparemment banal, consistant à façonner un modèle de cerveau avec de l'argile, fit naître son intérêt pour le cerveau en tant que siège de la pensée. « Rien de ce que j'avais fait avant ne m'avait autant appris sur le cerveau que la réalisation de ce modèle », expliquera-t-il un demi-siècle plus tard. Il décida alors d'étudier le cerveau, d'abord dans le laboratoire de l'électrophysiologiste Harry Grundfest, à Columbia, pendant sa formation médicale, puis, ayant obtenu son doctorat en médecine, à l'Institut américain pour la santé mentale. **Après y avoir travaillé sur le cerveau des mammifères, il s'intéressa à la dynamique neuronale d'un animal plus simple : l'aplysie. Selon lui, « le réductionnisme n'est pas une philosophie, mais une méthode ». Pourtant, au début des années 1960, quand il décide de se focaliser sur les mécanismes de la mémoire chez l'aplysie, un grand nombre des spécialistes qu'il consulte doutent qu'un animal aussi simple puisse éclairer un processus aussi complexe que la mémoire humaine.** D'ailleurs, il avait déjà essayé d'étudier la mémoire dans l'hippocampe des singes, en vain, c'était trop complexe. Il pensait donc que l'aplysie révélerait les formes élémentaires d'apprentissage communes à tous les animaux.

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* (ci-dessus à gauche) fut le modèle d'étude d'E. Kandel, car il ne possède que quelques milliers de neurones, dont certains sont visibles à l'œil nu (ci-dessus 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 branchie, elle se rétracte. Il a alors fait une expérience : juste avant de toucher la branchie, 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 aphysies 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 aphysies, 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.**

## DE LA SYNAPSE A LA PSYCHIATRIE...

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, comme 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 Stuart 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.**