

LA PLASTICITÉ CÉRÉBRALE AU CŒUR DES NEUROSCIENCES

Précisions et illustrations

Par Marie-Christine MIQUEL¹

Les neurosciences fascinent. Parmi les « *neuropromesses* » qui abondent dans les discours médiatiques, savamment analysées par le philosophe des sciences Denis Forest dans un ouvrage récent², la plasticité cérébrale et les possibilités de « reprogrammation » tiennent une place notable, enjolivée par des associations plus ou moins claires avec la non moins fascinante intelligence artificielle et ses réseaux dits de neurones. Des projets visant à reproduire le cerveau en passant par les explications déterministes du comportement, les échos qui parviennent au public s'inscrivent trop souvent dans une pensée quasi magique promouvant l'augmentation des capacités humaines.

Pour définir et illustrer cette notion de plasticité cérébrale, que nous situerons au cœur des neurosciences, comme la plasticité au centre de la biologie, nous progresserons pas à pas au travers des neurosciences, des fonctions cérébrales et du cerveau lui-même, jusqu'à ses constituants cellulaires, sièges eux-aussi de phénomènes de plasticité. Au travers de l'exemple de la formation des souvenirs, nous terminerons par une vision globale de la plasticité cérébrale, incluant la « neurogenèse » adulte, et des moyens de la préserver.

Les neurosciences se sont constituées à la fin des années 1950 en provenance de la biologie, de la physiologie et de la médecine, en s'appuyant sur des disciplines fondatrices comme la chimie, la physique, l'informatique. Elles regroupent toutes les disciplines liées à l'étude des activités cognitives et à celle des comportements des animaux, dont l'humain. De fait, elles peuvent se croiser avec la psychologie, la linguistique, l'intelligence artificielle ainsi que l'anthropologie, la philosophie et bien sûr l'épistémologie. Pour certains, la question centrale est de comprendre le « *mind* », les processus cognitifs, la mémoire, voire la pensée sinon la conscience. Pour d'autres, il s'agit de comprendre les liens entre « *brain and mind* », matière cérébrale et esprit, en s'associant souvent à d'autres sciences (chimie, physique, informatique, mathématiques) voire aux sciences humaines, comme Isabelle Serça l'a récemment présenté à propos de la mémoire³. D'autres approchent le cerveau dans différents contextes dont les

1. Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse à la séance du 11 avril 2024.

2. Forest, Denis, *Neuropromesses*, Paris, éditions Ithaque, 2022.

3. Voir dans ce recueil la communication d'Isabelle Serça : « Ce temps incorporé qu'est la mémoire ».

pathologies neurodégénératives, comme l'a illustré Laure Verret⁴. D'autres enfin, comme moi-même, se concentrent sur la neurobiologie cellulaire pour comprendre comment vivent et meurent les neurones dans différents contextes, normaux et pathologiques.

Quelques éléments historiques

Les neurosciences concernent en premier lieu le cerveau et ses liens avec l'esprit, liens qui ont suscité questionnement et intérêt aussi loin que les indices de l'histoire peuvent nous mener. Ainsi, la découverte de crânes comportant des traces cicatrisées a montré que des opérations de type chirurgical impliquant l'ouverture de la boîte crânienne avaient été pratiquées au Néolithique⁵. Si le foie avait une place de choix, comme nous l'a rappelé Jean-Pierre Vinel⁶, le cœur a longtemps été considéré comme le centre vital de l'humain, le siège de l'âme et de l'intellect. Aristote n'accordait au cerveau qu'un rôle dans le refroidissement du sang surchauffé par les émotions ressenties par le cœur. Pourtant, Hippocrate déjà affirmait que raisonnements et émotions avaient pour origine le seul cerveau, ce qu'ont confirmé les théories et découvertes successives au cours des siècles. Pour Descartes, si les esprits animaux naviguaient dans les vaisseaux sanguins, c'est bien au centre du cerveau, dans la glande pinéale qu'ils exerçaient leurs effets sur les facultés de jugement et de mouvement transmis par les nerfs.

L'étude du cerveau est indissociable de celle des nerfs et de leur organisation en systèmes nerveux, central et périphérique. Leur mode de fonctionnement est resté longtemps mystérieux et l'identification du fluide à l'origine des transmissions sensorimotrices s'inscrit dans une des célèbres controverses scientifiques de l'histoire entre le médecin Galvani, découvreur de l'électricité animale, et le physicien Volta, inventeur de la pile électrique. La controverse fait maintenant sourire comme les idées du phrénologue Gall, à l'époque novatrices, inventant cette « science de l'esprit » qui devint la cranologie⁷, basée sur l'hypothèse d'un lien de causalité entre faculté mentale et trait physique matérialisé par des variations spécifiques et mesurables de forme et de volume du crâne. Et pourtant. C'est avec Paul Broca, médecin, que s'affine et se confirme cette hypothèse avec la localisation d'un centre du langage dans une circonvolution du lobe frontal gauche, en 1861, par la démonstration post-mortem d'une lésion spécifique de cette région chez un patient présentant un trouble du langage massif⁸. Parallèlement, les travaux de Pasteur sur les germes, infusoires et autres productions organisées (nos micro-organismes) furent considérés suffisamment convaincants pour mettre fin à l'idée répandue de génération spontanée des mouches et autres vers. On pourra se reporter à la mise en lumière de la controverse célèbre qui l'opposa à Pouchet par Bruno Latour⁹.

4. Voir dans ce recueil la communication de Laure Verret : « Apports de la recherche fondamentale dans les nouvelles pistes thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer ».

5. Jamet, Emmanuel, « Le Néolithique : âge d'or de la trépanation », *Pour la science. Dossier*, n°50, janvier, 2006.

6. Voir dans ce recueil la communication de Jean-Pierre Vinel : « Une histoire de la jaunisse ».

7. *Cranologie, ou découvertes nouvelles du docteur F.J. Gall, concernant le cerveau, le crâne et les organes*, Paris, Librairie Stéréotype chez H. Nicolle, 1807.

8. Broca, Paul, *Bulletin de la société française d'anthropologie*, Paris, tome 2, pp. 235-238 (séance du 18 avril 1861) ; tome 4, pp. 200-204 (séance du 16 avril 1863).

9. Latour, Bruno, « Pasteur et Pouchet : hétérogenèse de l'histoire des sciences », in Michel Serres

Exit la génération spontanée : tout vivant vient du vivant ! Non seulement du vivant mais « *omni cellula e cellula* », toute cellule vient d'une cellule, comme énoncé par Virchow en 1855, aphorisme préfigurant la théorie cellulaire. Andrée Tixier-Vidal en relate l'émergence dans son contexte et les conséquences sur la mise en place de la théorie neuronale¹⁰. On trouvera dans son article les détails essentiels sur l'évolution des idées jusqu'à la controverse (non moins célèbre pour les neuroscientifiques) entre Golgi et Cajal, le premier tenant le cerveau pour un syncytium, selon la théorie réticulaire, le second pour un assemblage de cellules contiguës et non continues, établissant la théorie neuronale toujours en vigueur. Les descriptions des neurones dans toute leur diversité s'étoffèrent dans le sillage de Cajal par la catégorisation en pôles fonctionnels de leurs prolongements en dendrites, rassemblées d'un côté de la cellule, et axone, à l'opposé. Parallèlement, l'association de régions cérébrales parfois très restreintes à des fonctions précises reliées à l'ensemble du système nerveux a progressé grâce à l'exploration des pathologies cérébrales. La démonstration par Penfield¹¹ dès 1937 que des stimulations électriques dans certaines régions du cerveau, les cortex sensoriel et moteur en l'occurrence, déclenchaient des sensations ou des mouvements, a été déterminante. Ce n'est qu'en 1952 qu'Hodgkin et Huxley décriront formellement le courant membranaire et son application à la conductivité et à l'excitabilité des nerfs¹².

Les techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle permettent à présent d'illustrer cette régionalisation par des mesures indirectes de modifications de l'activité cérébrale avec une résolution de plus en plus fine depuis les premières machines des années 1980. De nos jours, l'évolution des techniques d'imagerie cérébrale et de mesure d'activité électrophysiologique a généré des données de plus en plus précises. L'application des récents développements de la physique statistique des réseaux complexes à ces données¹³, a permis d'obtenir des réseaux de connexions - des connectomes -, réseaux fonctionnels dans un espace 3D à différentes échelles de temps, dans le cerveau humain. Les images qui sont obtenues en médecine et en recherche sont donc dues à l'association des avancées technologiques et conceptuelles, et à leur analyse de plus en plus soutenue par l'intelligence artificielle dite générative.

(dir.), *Éléments d'histoire des sciences*, Paris, Bordas, 1989, pp. 423-445.

10. Tixier-Vidal, Andrée, « De la théorie cellulaire à la théorie neuronale », *Biologie Aujourd'hui* (204), 2010, pp. 253-266.

11. Penfield, Wildred & Boldrey, Edwin, « Motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation », *Brain* (60), 1937, pp. 389-443.

12. Hodgkin, Alan & Huxley, Aldous, « A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve », *J. Physiol* (117), 1952, pp. 500-544.

13. Bassett, Danielle & Bullmore, Edward, « Human brain networks in health and disease », *Curr Opin Neurol.* (4), 2009, pp. 340-347.

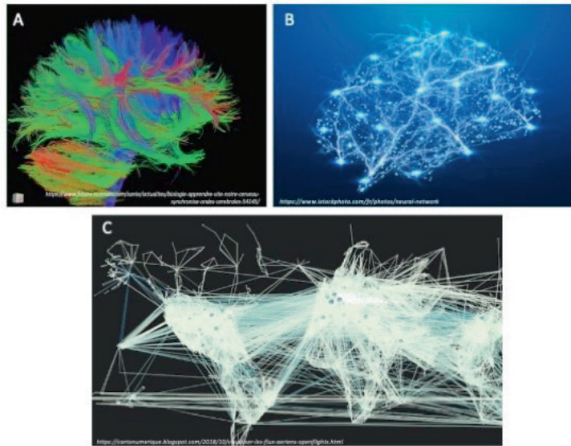


Fig. 1 : (A) connectome axonal (<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/biologie-apprendre-vite-notre-cerveau-synchronise-ondes-cerebrales-54145/>), (B) modèle de réseau de connexions cérébrales d'un cerveau humain, (<https://www.istockphoto.com/fr/photos/neural-network>), (C) analogie avec les réseaux du trafic aérien mondial (<https://cartonnumerique.blogspot.com/2018/10/visualiser-les-flux-aeriens-openflights.html>).

Ces illustrations montrent que le cerveau peut être décrit grâce à des images issues de techniques expérimentales (fig. 1A) ou construites comme un réseau de connexions dynamiques (fig. 1B). L'analogie avec une carte du trafic aérien mondial (fig. 1C) s'appuie sur le fait que certaines routes sont préférentiellement empruntées au détriment d'autres, suggérant que des modifications sont possibles. Les réseaux sont dynamiques. Il en va ainsi pour la mémoire, fonction cognitive cérébrale éminemment plastique comme nous l'illustrerons, la formation des souvenirs obéissant à une dynamique propre, opposée à l'idée d'empreintes figées dans la cire.

La plasticité

La plasticité est une des caractéristiques du vivant, ce vivant qui est à la fois stable et variable, qui évolue dans le temps, possède un métabolisme autorégulé et se reproduit. Pour Antonine Nicoglou, philosophe des sciences du vivant, spécialiste de l'histoire du concept de plasticité du vivant et de ses enjeux pour la biologie, le terme de plasticité recouvre deux sens : un sens passif et un sens actif avec l'idée de plasticité active du vivant¹⁴. Pour la paraphraser, il s'agit d'un concept vague mais de notions précises. La plasticité est souvent évocatrice d'images, associées à plusieurs termes proches. Il va donc s'agir de distinguer la plasticité de ses faux amis tels l'élasticité, la malléabilité, la ductilité ou la flexibilité, voire l'adaptabilité. Une entité élastique s'étire, se déforme sous l'action d'une tension, d'une torsion. Lorsque cette force est supprimée, l'entité en question reprend aussitôt sa forme initiale. Cette propriété s'étiole avec le temps,

14. Nicoglou, Antonine, « La plasticité du vivant : histoire d'un concept et enjeux pour la biologie », thèse de doctorat, 2013, Panthéon Sorbonne Paris 1 : <https://theses.fr/2013PA010665>. À paraître : *Plasticity in the life sciences*, Chicago University Press.

avec l'usage et l'élastique distendu finit par se rompre. La malléabilité de l'argile sous les mains des plasticiens est une propriété transitoire. Après séchage, sinon cuisson, la forme résultante sera figée. De même, la ductilité du métal chauffé est transitoire. En revanche, la plasticité « active » permet de subtiles métamorphoses internes en conservant le plus souvent la forme initiale globale. La plasticité n'est pas non plus la flexibilité, que tous les êtres vivants n'ont pas en partage, à l'instar du pauvre chêne de la fable se trouvant victime de la tempête. N'en déplaise à certains journalistes ou « coachs » en développement personnel, voire à des porteurs de projets de recherche qui affirment chercher à « *reprogrammer le cerveau pour lui donner plus de flexibilité* »¹⁵. L'analogie entre cerveau et ordinateur a de nombreuses limites, et ce ne sont pas les progrès de l'intelligence artificielle sur « réseaux de neurones » qui me contrediront.

Serait-ce en fait l'adaptabilité ? Les biologistes parlent d'adaptabilité à l'environnement, c'est-à-dire la capacité des êtres vivants à se modifier sous l'effet de contraintes environnementales. De fait, la plasticité dite phénotypique est définie comme la propriété d'un génotype donné (le patrimoine génétique) à produire des phénotypes (l'apparence physique) différents en réponse à des conditions environnementales distinctes. Cette plasticité phénotypique, dont on voit bien la place centrale dans la compréhension du vivant, diffère de la variabilité inter-individuelle. Ainsi, la couleur de la peau de l'espèce humaine varie à l'origine en fonction des continents, il s'agit de la variabilité de ce que l'on appelle un trait génétique, ici le trait « pigmentation de peau ». En revanche, le fait que la peau soit capable de bronzer au soleil dénote une certaine plasticité pigmentaire sous l'effet direct des rayons UV. L'adaptabilité rend donc compte de la capacité pour un être vivant intégré dans un environnement à se modifier/être modifié (actif/passif, là est la question) selon un ensemble de contraintes, mais ne rend pas compte de la notion d'agentivité, c'est-à-dire la capacité intrinsèque d'un être à agir sur les autres et le monde, contenue dans celle de plasticité. La distinction, convenons-en, peut paraître bien mince.

La plasticité est donc une caractéristique du vivant. Le vivant étant fait de cellules, elle doit donc en être une caractéristique. On considère en effet l'existence d'une plasticité cellulaire, nous y reviendrons avec la plasticité neuronale. Si toute cellule vient d'une cellule, alors une cellule est capable de se diviser. C'est la reproduction du vivant. Chaque cellule donne naissance à deux cellules dites filles. Lorsque la reproduction est sexuée, l'union de deux cellules dites germinales va donner la première cellule « œuf » du futur organisme. Si la cellule est l'unité du vivant, les formes des cellules peuvent être très différentes. Ainsi, à partir de cette première cellule dite « souche » (qui peut donner naissance à d'autres cellules) et « totipotente » (qui peut donner naissance à tout type de cellule) vont se former et se « différencier » les cellules qui formeront les tissus spécialisés et des organes spécifiques comme le cœur ou le cerveau. Il est à noter que les biologistes du développement parlent de plasticité développementale lors de la formation des organes. Enfin, toutes les cellules ne se différencient pas, certaines, les « progéniteurs », continuent à proliférer, à se diviser, au sein de ce qu'on appelle une niche, dont nous verrons le rôle dans le cerveau adulte.

15. « Plasticité » : reprogrammer le cerveau pour lui donner plus de flexibilité. Santélog : <https://www.santelog.com/actualites/plasticite-reprogrammer-le-cerveau-pour-lui-donner-plus-de-flexibilite>, consulté le 12 juillet 2024.

Le cerveau

Le cerveau est donc composé de cellules : des neurones, des cellules dites gliales longtemps considérées comme des cellules de soutien, et les cellules liées aux vaisseaux sanguins. Les neurones, cellules hautement différenciées, sont dits « post-mitotiques » car ils ne peuvent plus se diviser. Dans le cerveau humain adulte, on dénombre environ 500 milliards de cellules qui se décomposent en 10-20% de neurones et 80-90% de cellules gliales, sous-populations néanmoins équivalentes en volume.

Le cerveau au sein du système nerveux central intègre les informations venant du système nerveux périphérique, et y réagit sous forme de signaux électriques. À partir de l'élément unitaire potentiel d'action, les informations sur les variations de l'environnement sont « codées » en termes de fréquence, de délai d'apparition de ces potentiels d'action. L'électro-encéphalographie (EEG) permet de mesurer à l'aide d'électrodes placées à la surface du crâne et d'amplificateurs puissants, les variations de l'activité électrique des neurones sous-jacents. Les tracés obtenus pour chacune des électrodes représentent la résultante de la sommation des signaux électriques synchrones issus d'un grand nombre de neurones, sous forme de vagues, d'oscillations rythmiques. C'est à Hans Berger que l'on doit, dès les années 1920, la première description de tracés en forme d'ondes¹⁶, dont il définit les formes alpha et bêta selon leur fréquence. Elles n'ont été comprises qu'avec les progrès techniques qui ont permis d'identifier ensuite les formes delta, thêta et gamma. Le cerveau a donc non seulement une activité électrique continue (un EEG « plat » étant synonyme de mort cérébrale) due à l'excitabilité neuronale d'un réseau de neurones excitateurs, mais aussi synchrone, rythmique. Cette synchronisation est due à autre réseau formé d'un petit nombre de neurones dits inhibiteurs, des freins, qui régulent le tout comme un chef d'orchestre. Parmi les analogies sur le fonctionnement cérébral, celle de l'orchestre est donc intéressante, voire plus pertinente que celle de l'ordinateur, au point d'être choisie par des poètes comme Fernando Pessoa : « *Mon âme est un orchestre caché ; je ne sais de quels instruments il joue et résonne en moi, cordes et harpes, timbales et tambours. Je ne me connais que comme symphonie* »¹⁷. Aux éléments de l'orchestre seraient associées des zones cérébrales précises dotées de fonctions spécifiques.

L'imagerie de résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet d'accéder à la façon dont réagit le cerveau à diverses stimulations par une modification de la consommation d'oxygène sanguin, mesure indirecte de l'activité neuronale. Associée chez l'humain à la réalisation de tâches, l'IRMf a permis de confirmer et préciser les spécificités de chacune de ces régions cérébrales et donc de détecter les modifications induites par des lésions vasculaires, traumatismes ou pathologies dégénératives. C'est ainsi qu'il est possible de mettre en évidence, outre les variations individuelles, la plasticité du cerveau par sa capacité à établir de nouvelles connexions en cas de rupture des trajets habituels par traumatisme ou lésion (si les dommages ne sont pas trop importants). La plasticité se manifeste également par des variations de volume de certaines régions avec la fréquence d'utilisation. Ainsi, une étude comparative a-t-elle mis en évidence chez

16. Berger, Hans, « Über das Elektrenkephalogramm des Menschen », *Arch. Psychia.* (87), 1929, pp.527-570.

17. Pessoa, Fernando, *Le Livre de l'intranquillité*, Paris, Christian Bourgois éditeur, 1999, traduction Françoise Laye, p. 311.

des chauffeurs de taxis londoniens (avant le GPS...) l'accroissement de l'hippocampe, impliqué, comme nous le reverrons, dans la mémoire et la navigation spatiale¹⁸. Comme un muscle entraîné, pourra-t-on dire, mais moins ostensiblement.

Les neurones

Pour permettre la circulation d'informations, les neurones forment des réseaux. Anatomiquement, ils sont parfois disposés en couches, dans certaines zones cruciales dévolues à un traitement rapide des informations. En termes morphologiques et fonctionnels, tous les neurones présentent une architecture arborescente organisée de la même façon. Au cœur du neurone se trouve le soma (ou corps cellulaire qui contient le noyau), que prolongent d'un côté un pôle récepteur composé d'extensions dendritiques et de l'autre un pôle émetteur constitué par l'axone, pouvant atteindre 1,5 m. Si les neurones sont des cellules excitables et peuvent émettre un potentiel d'action qui répond à la loi d'Ohm comme l'ont montré Hodgkin et Huxley (*ibid.*, p.3), cela suppose le passage de courant le long de leur membrane. Or, si les neurones sont des cellules individualisées, il y a rupture de continuité et le courant ne peut pas passer. Pourtant, la théorie neuronale n'a pas été invalidée. C'est là encore une illustration de l'incroyable richesse du vivant : entre deux neurones discontinus se trouve une zone appelée synapse où, dans la plupart des cas, la transmission devient « chimique » (fig. 2A). Sous l'effet du potentiel d'action, cette synapse chimique (10 à 40 nanomètres) est le siège de libération par l'élément pré-synaptique en amont de la synapse de molécules dites neurotransmetteurs qui vont s'accoler à (se lier sur) des molécules réceptrices opportunément présentes sur l'élément post-synaptique, en aval de la synapse (fig. 2B). Cette liaison déclenche alors une réaction à l'intérieur du neurone aval, la plupart du temps résultant en l'émission d'un nouveau potentiel d'action. Ainsi, le signal est transmis de proche en proche. Par parenthèse, cette liaison synaptique est l'enjeu de la neuropharmacologie, toutes les drogues et médicaments psychotropes ayant une cible synaptique.

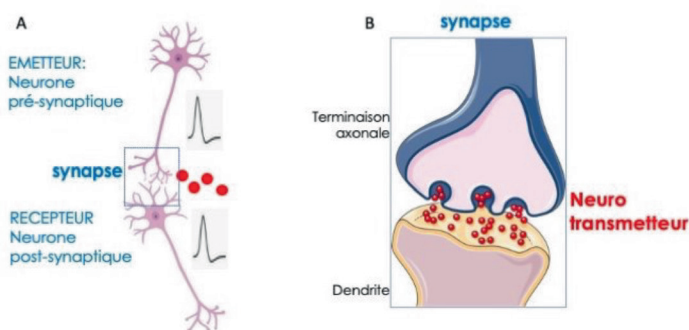


Fig. 2 : représentation schématique de la connexion synaptique entre neurones (A) et de la libération de neurotransmetteurs (B).

18. Maguire, Eleanor, Woollett, Katherine, Spiers, Hugo, « London taxi drivers and bus drivers : a structural MRI and neuropsychological analysis », *Hippocampus* (16), 2006, pp. 1091-1101.

Mais l'ensemble de ces connexions est si complexe qu'il est loin d'être modélisé sinon modélisable. Avec environ 100 contacts synaptiques par neurone, leur nombre est estimé à cinq mille milliards dans le cerveau humain. Si la vitesse de propagation de l'influx nerveux varie selon les types de neurones entre 1 et 150 mètres par seconde, la transmission synaptique s'effectue en quelques millisecondes. Henri Michaux, poète magnifique doté d'une faculté d'introspection quasi scientifique, l'avait compris : « *L'homme est un être lent, qui n'est possible que grâce à des vitesses fantastiques* »¹⁹.

La plasticité cérébrale et la plasticité synaptique

Vitesse, réseaux, chemins préférentiels évoluant dans le temps et dans l'espace cérébral définissent la plasticité cérébrale. Elle se décline aussi au niveau des synapses qui peuvent être modulées en termes de nombre, comme visible sur le schéma illustrant la variation de la densité de ces protrusions dendritiques que l'on appelle épines, chacune formant la partie aval d'une synapse (fig. 3A et B). Une autre forme de modulation intervient à l'intérieur même des éléments pré et post-synaptiques en termes de quantité de molécules de neurotransmetteurs et/ou de molécules réceptrices, variations qui vont renforcer ou amoindrir un réseau de connexions. Nous n'évoquerons pas ici les variations d'expression de gènes qui peuvent être mises en jeu pour produire les protéines concernées. De façon générale, l'apprentissage, qui permet d'exécuter plus rapidement une tâche, se matérialise par un tel renforcement : plus d'épines (fig. 3B) dotées de plus de récepteurs permettent une meilleure connexion avec le circuit neuronal avoisinant.

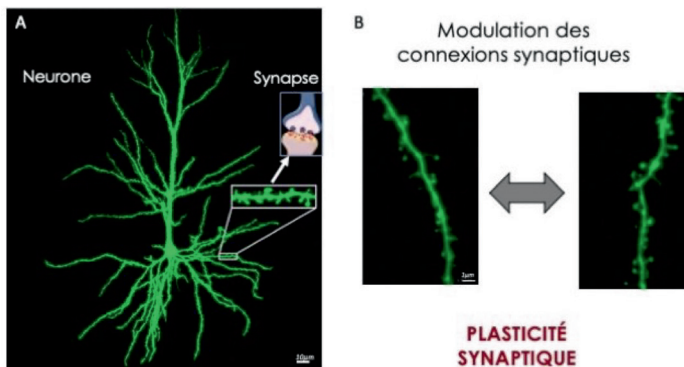


Fig. 3 : représentation schématique des épines dendritiques (A) et de la modulation de leur densité (B) illustrant la plasticité synaptique.

Reprenons l'exemple de la madeleine de Proust qu'a développé Isabelle Serça (*ibid.*). Imaginons que le narrateur se trouve dans la chambre de sa tante qu'il connaît « par cœur » et que tous les détails de l'ameublement forment une image associée à (ou codée par) un réseau de neurones impliquant une région du cerveau, l'hippocampe, cruciale dans la mémoire. Ajoutons à la scène l'odeur et le goût d'un morceau de madeleine trempé dans une infusion. D'autres réseaux de neurones vont être alors activés, depuis

19. Michaux, Henri, *Les Grandes épreuves de l'esprit*, Paris, Gallimard, 1966, p. 33.

les circuits sensoriels jusqu'aux cortex associatifs. Ces sous-ensembles de réseaux, comme les fils entrelacés d'un patchwork, vont donc avoir des connexions en commun. Ainsi, des années plus tard, porter à sa bouche un semblable morceau de madeleine trempé dans une infusion déclenchera chez le narrateur l'épisode de réminiscence si parfaitement décrit (*ibid.*), comme si actionner un fil d'un motif entraînait la mise en mouvement d'un fil d'un motif voisin. Le souvenir de l'ensemble sera alors réactivé par un seul de ses éléments. Une réactivation fréquente permettra un accès plus rapide ; à l'inverse, son absence rendra le chemin d'accès plus long. Nous sommes là au cœur de la forme la plus emblématique de la plasticité cérébrale, due précisément à la plasticité synaptique : des connexions modulables entre réseaux d'informations portés par des neurones et leurs synapses.

La plasticité cérébrale et la plasticité neuronale

La plasticité est aussi définie au niveau neuronal. La cellule neuronale s'adapte en effet aux diverses stimulations et apprentissages, en termes de nombre et de longueur de dendrites en particulier. On observe également des modifications intracellulaires au niveau de ce que l'on appelle le cytosquelette, dont l'architecture détermine la forme de la cellule. Ces modifications sous-tendent la création ou la rétraction des prolongements cellulaires. Enfin, les mitochondries, organites spécialisés dans la production d'énergie utilisable par les cellules (leurs centrales énergétiques en quelque sorte) forment un système éminemment dynamique en termes de morphologie (elles fusionnent ou se fissionnent) et de répartition dans les différents prolongements. C'est jusqu'aux terminaisons synaptiques que doit en effet parvenir l'énergie nécessaire à la création de l'influx nerveux et aux modifications morphologiques. De fait, si le cerveau représente environ 2% de la masse corporelle chez l'humain, il consomme environ 20 % de l'énergie totale. Ces centrales énergétiques sont basées sur une forme de respiration cellulaire qui utilise de l'oxygène, et sur une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de molécules d'ATP, riches en énergie utilisable pour les réactions chimiques cellulaires. Si les mitochondries ne sont jamais au repos, leur activité produit des « déchets », sous forme de molécules oxydantes, dites espèces radicalaires de l'oxygène. Le principe d'homéostasie, le maintien des constances du milieu intérieur, est là encore respecté grâce aux défenses anti-oxydantes, enzymes de détoxification et mécanismes de « nettoyage », sorte d'incinérateurs, intracellulaires. Il s'agit donc d'un équilibre dont on comprend qu'il puisse basculer lors d'une production de déchets trop importante ou de faiblesse des défenses. C'est ainsi le cas dans certaines pathologies neurodégénératives et, dans une moindre mesure, au cours du vieillissement. De fait, les dysfonctionnements cognitifs, les problèmes mnésiques en particulier, sont dus dans un premier temps à des défauts de connexions, à des déficiences synaptiques. Les neurones qui perdent leurs connexions dégénèrent progressivement. En effet, ce n'est qu'à partir du franchissement d'un certain seuil, un seuil de fragilité en quelque sorte, que les mécanismes de la mort neuronale, irréversible, sont enclenchés. Il y a donc une période, une phase dite de réversibilité, pendant laquelle les renforcements des défenses sont efficaces. Ce phénomène suscite de nombreuses recherches jusqu'au niveau de la dynamique mitochondriale, élément-clé de la plasticité neuronale. Elles ont entre autres montré le rôle positif de l'exercice physique et intellectuel et de l'équilibre alimentaire dans le maintien de l'homéostasie permettant la plasticité neuronale.

La plasticité cérébrale et la neurogenèse adulte

Un des derniers éléments de la plasticité cérébrale à avoir été identifié est la neurogenèse adulte, c'est-à-dire la production de nouveaux neurones dans le cerveau adulte. La découverte a été confirmée chez de nombreuses espèces dont l'espèce humaine, dès 2000, mettant fin à la conception précédente qui considérait que les neurones étant des cellules post-mitotiques, leur durée de vie était celle de l'individu, aux dommages près. Depuis lors, un consensus s'est établi pour décrire deux « niches », zones riches en cellules souches neurales qui vont donner naissance à des neurones et à des cellules gliales : la zone sous-ventriculaire qui borde la paroi des ventricules latéraux et la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe. C'est cette dernière dont nous décrivons la contribution aux phénomènes mnésiques. En effet, les neurones nouvellement formés vont devenir des neurones matures et s'intégrer dans le réseau cellulaire de l'hippocampe où ils participent à ses fonctions, notamment dans la formation des souvenirs. Plus précisément, ces nouveaux neurones présentent, lorsqu'ils sont âgés de trois à cinq semaines, des propriétés électrophysiologiques particulières qui sont indispensables à la mémoire spatiale et à la navigation (par exemple la capacité à s'orienter et à retrouver sa voiture dans un parking). Ils sont également requis pour la capacité à identifier et enregistrer des différences dans des situations proches, comme les détails qui permettent de dater les réunions familiales annuelles dans un contexte similaire.

Le bon fonctionnement des mitochondries dont nous avons décrit le rôle dans la plasticité neuronale et synaptique, est particulièrement important dans la physiologie de ces neurones juvéniles lors de leur intégration dans le tissu cérébral déjà formé et lors de la mise en place de leurs connexions avec les « anciens » neurones de l'hippocampe. L'ensemble de ces capacités fait des nouveaux neurones du cerveau adulte un élément crucial de la plasticité cérébrale. Enfin, si la capacité à former des nouveaux neurones persiste tout au long de la vie adulte, elle diminue en cas de stress, avec l'âge et dans certaines pathologies cérébrales. Cependant, elle est améliorée par l'exercice physique, l'activité mentale et la qualité de l'environnement social. Il en est de même pour la plasticité au niveau neuronal en général et synaptique en particulier, et donc pour la plasticité cérébrale. À titre d'exemple, les animaux modèles de la maladie d'Alzheimer qui montrent comme les patients des problèmes mnésiques et d'orientation dans l'espace, présentent également des défauts de neurogenèse hippocampale chez l'adulte. Nos travaux ont montré une restauration de ces capacités perdues grâce à un renforcement de la neurogenèse, qui s'accompagne d'une augmentation de la densité des synapses (des épines dendritiques précédemment décrites, figure 3) ainsi que de la densité de mitochondries, en particulier au voisinage des synapses²⁰.

Conclusion

Pour conclure, la plasticité cérébrale se décline à différents niveaux, des réseaux de neurones aux récepteurs de neurotransmetteurs en passant par les mitochondries.

20. Richetin, Kevin, *et al.*, « Amplifying mitochondrial function rescues adult neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease », *Neurobiol Dis.* (102), 2017, pp. 113-124.

S'y ajoutent la régulation de l'expression des gènes et les modulations épigénétiques qui nécessiteraient un autre chapitre. Ce voyage pour partie réductionniste au sein du cerveau ne doit pas masquer la perspective intégrative, difficile synthèse, à laquelle s'attache la recherche actuelle.

Comme la plasticité cérébrale au cœur des neurosciences, incluant « *brain and mind* », cellules, cognition et émotions, nous avons placé le cerveau au « cœur » de l'individu. Plastique, il évolue avec lui, toujours semblable et toujours différent, et si Verlaine me le permettait :

« (...) *ni tout à fait [le] même*
ni tout à fait [un] autre... »²¹

21. Verlaine, Paul, « Mon rêve familial », in *Poèmes saturniens*, Paris, 1866, Alphonse Lemerre, pp. 23-24.

