
RAPPORT DE CONJONCTURE

DU COMITÉ NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ÉDITION 2014

Extrait



CNRS ÉDITIONS

15, rue Malebranche – 75005 Paris

SECTION 25

NEUROBIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE, NEUROPHYSIOLOGIE

Extrait de la déclaration adoptée par le Comité national de la recherche scientifique réuni en session plénière extraordinaire le 11 juin 2014

La recherche est indispensable au développement des connaissances, au dynamisme économique ainsi qu'à l'entretien de l'esprit critique et démocratique. La pérennité des emplois scientifiques est indispensable à la liberté et la fécondité de la recherche. Le Comité national de la recherche scientifique rassemble tous les personnels de la recherche publique (chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens). Ses membres, réunis en session plénière extraordinaire, demandent de toute urgence un plan pluriannuel ambitieux pour l'emploi scientifique. Ils affirment que la réduction continue de l'emploi scientifique est le résultat de choix politiques et non une conséquence de la conjoncture économique.

L'emploi scientifique est l'investissement d'avenir par excellence

Conserver en l'état le budget de l'enseignement supérieur et de la recherche revient à prolonger son déclin. Stabiliser les effectifs ne suffirait pas non plus à redynamiser la recherche : il faut envoyer un signe fort aux jeunes qui intègrent aujourd'hui l'enseignement supérieur en leur donnant les moyens et l'envie de faire de la recherche. On ne peut pas sacrifier les milliers de jeunes sans statut qui font la recherche d'aujourd'hui. Il faut de toute urgence résorber la précarité. Cela suppose la création, sur plusieurs années, de plusieurs milliers de postes supplémentaires dans le service public ainsi qu'une vraie politique d'incitation à l'emploi des docteurs dans le secteur privé, notamment industriel.

Composition de la section

Laurent FAGNI (président); Caroline STRUBE (secrétaire scientifique); Boris BARBOUR; Abdelhamid BENAZZOUZ; Nathalie BONNEAUD; José-Manuel CANCELA; Daniel CLESSE; Thibault COLLIN; Valérie CREPEL; Arnaud DUCHON; Catherine FAIVRE-SARRAILH; Christian GIAUME; Thomas GRUTTER; Philippe KACHIDIAN; Bertrand LAMBOLEZ; Stefania MACCARI; Justine MASSON; Fatiha NOTHIAS; Serge PICAUD; Laure RONDI-REIG; Sheela VYAS.

Résumé

Le principal objectif des prochaines décennies dans le domaine des neurosciences sera de comprendre le fonctionnement du cerveau dans son ensemble. Ceci requiert le développement de nouvelles techniques d'acquisition, d'analyse et de stockage de données issues d'approches multi-échelles, mais aussi d'approches dynamiques spatio-temporelles plus performantes et mieux adaptées à l'étude fonctionnelle des réseaux neuronaux. Dans ce contexte, l'émergence des neurosciences computationnelles constitue un progrès très important. Parallèlement à cet objectif, la France s'est fortement engagée dans la lutte contre les maladies neurodégénératives. Les recherches dans ce domaine se heurtent aujourd'hui à l'absence de modèles animaux adéquats. Le développement de nouveaux modèles animaux primates non humains soulève des espoirs. De plus, une meilleure compréhension des mécanismes de lignage cellulaire et de différenciation de cellules souches offre des alternatives thérapeutiques très prometteuses. L'étiologie des maladies psychiatriques constitue également un enjeu majeur. La recherche des modifications génétiques et épigénétiques qui accompagnent les processus cognitifs et leurs altérations est en plein essor et doit être encouragée. Ainsi, l'ensemble des avancées en neurosciences permettra de mieux comprendre le fonctionnement de notre cerveau et contribuera au développement de meilleurs outils thérapeutiques et diagnostiques.

Introduction

Les thématiques de la section 25 concernent la biologie des cellules neurales, depuis leur mise en place au sein des réseaux, jusqu'à leurs systèmes de communication et à leurs fonctions physiologiques et pathologiques. La section s'intéresse à leurs rôles dans l'intégration des signaux conduisant à la perception, aux compor-

tements et aux phénomènes cognitifs. Ainsi, les niveaux d'analyse de la section couvrent les domaines de la neurobiologie moléculaire, cellulaire et de la neurophysiologie.

L'évolution des neurosciences dans ces domaines a été très significative au cours des dix dernières années, autant sur le plan des techniques que des concepts. Les paragraphes suivants résument les avancées les plus récentes et décrivent les perspectives dans quelques domaines importants.

I. L'évolution des méthodes d'étude en neurosciences

A. Vers une analyse multi-échelle et dynamique du fonctionnement du cerveau humain

Après le séquençage du génome humain, un des grands enjeux scientifiques de la prochaine décennie sera de comprendre le fonctionnement du cerveau humain dans son ensemble. Pour cela en 2013, la Commission Européenne et le National Institute of Health aux États-Unis ont programmé deux grands projets, le Human Brain Project et le Brain Activity Map Project respectivement. Le premier projet fait appel à des avancées substantielles dans le domaine des neurosciences computationnelles et le développement de nouveaux algorithmes. Le deuxième projet vise à mesurer l'activité du cerveau dans son ensemble, au niveau cellulaire. Ceci requiert de nouvelles avancées technologiques, notamment en imagerie fonctionnelle, ce qui implique le développement de nouvelles sondes et de nouveaux programmes d'analyse.

Ces deux exemples sont à l'image de l'évolution actuelle des neurosciences françaises. Celles-ci s'orientent vers la collecte d'informations multi-échelles dont font partie les approches « omiques ». Mais il en existe d'autres. Ainsi, la dynamique de fonctionnement de la communication synaptique est de l'ordre de la milliseconde. Les techniques actuelles de multi-électrodes et d'imagerie à haute résolution permettent d'enregistrer cette activité au niveau de centaines de neurones localisés dans une région restreinte du cerveau, et avec une très haute résolution spatio-temporelle, dans des modèles animaux. Mais si nous voulons relever le défi d'une meilleure compréhension du cerveau dans son ensemble, nous devons être capables d'étendre ce niveau d'acquisition à des milliers, voire des millions de neurones, et d'analyser ces données dans leur ensemble. Par exemple, la microscopie « light sheet » permet aujourd'hui d'acquérir l'activité de 80% des neurones d'un cerveau de larve de poisson zèbre à l'échelle de la seconde. Cet exemple laisse présager de futurs développements permettant d'observer l'activité neuronale unitaire d'un cerveau de vertébré avec une haute résolution temporelle. On peut espérer que les approches multi-électrodes et d'imagerie globale, combinées aux techniques d'optogénétique, permettront de corrélérer l'activité de circuits neuronaux entiers du cerveau à une tache comportementale donnée (acquisition mnésique par exemple) et leurs modifications anatomo-fonctionnelles éventuelles résultant de cette tache (plasticité neuronale). Ceci sera probablement réalisable dans les dix prochaines années sur des organismes simples comme le vers *Caenorhabditis elegans*, mais certainement pas chez la souris et encore moins chez le primate.

Le très grand nombre de données engendrées par ce type d'acquisition globale crée un nouveau besoin non seulement de stockage, mais aussi d'analyse. Les méthodes actuelles peuvent encore répondre à ce besoin et doivent être soutenues, mais il est fort probable qu'elles atteindront leurs limites dans un avenir proche, d'où la nécessité de développer de nouvelles méthodes d'analyse

et des modèles computationnels de plus en plus performants. Il est certain que ces développements nécessiteront des collaborations étroites entre biologistes, mathématiciens et physiciens.

Dans la collecte d'information multi-échelle, un des enjeux majeurs consiste à étudier *in vivo* le comportement biophysique d'une seule molécule en lien avec une réponse neurobiologique, à la fois dans des conditions physiologiques et pathologiques. L'apport de la chimie et de la physique dans ce domaine sera crucial à plus d'un titre. Ainsi le développement de technologies émergentes comme l'optopharmacologie (qui couple l'optique, la génétique et la chimie, et qui permet d'étudier la contribution physio-pathologique d'un récepteur endogène), l'incorporation d'acides aminés non naturels au niveau de protéines clés (récepteurs, canaux ioniques, protéines d'échafaudage...), l'imagerie fonctionnelle à l'aide de colorants sensibles aux ions Ca^{2+} et au voltage, permettront d'accéder à des données précieuses au sein des réseaux natifs, à l'échelle de la milliseconde, chez l'animal anesthésié ou éveillé. Notamment, ces nouvelles technologies permettront d'accéder à des données microscopiques, physiologiques ou pathologiques, relatives à des protéines de signalisation membranaires (cinétiques d'activation, d'inactivation, de désensibilisation, d'internalisation, de dégradation, de mobilité... de récepteurs et de canaux ioniques) impliquées dans des processus neurobiologiques majeurs (communication synaptique, développement/maturation du système nerveux, neuropathologies...). Définir l'organisation morpho-fonctionnelle de l'information neuronale, du niveau cellulaire et subcellulaire au niveau du réseau, grâce à ces différents outils, constitue un des prochains enjeux majeurs de la recherche en neuroscience.

B. L'importance des neurosciences computationnelles

Le cerveau est l'organe le plus complexe connu à ce jour. Il est constitué de milliards de neurones reliés par un réseau extrêmement dense capable de traiter de multiples informations à très grande vitesse. La coordination de groupes de neurones permet la mise en place de patrons d'activités spécifiques à l'origine des fonctions cognitives. C'est dans ce contexte que les neurosciences computationnelles ont émergé, avec pour but d'établir les principes calculatoires de l'activité neuronale et par extension, des fonctions cérébrales. Cette discipline récente, en plein essor, est à l'interface entre trois sections du Comité National qui sont la section 25, la section 26 et la CID 51. Par une combinaison d'approches mathématique, physique et informatique, les acteurs de cette discipline tentent de comprendre l'implémentation des fonctions cognitives par le système nerveux central à des niveaux allant de la protéine unique à la globalité d'une aire cérébrale. Ils formalisent les principes du fonctionnement cérébral et élaborent des modèles théoriques qui sont ensuite testés par la simulation numérique. Ce type d'approche ouvre des possibilités nouvelles et permet de développer de nouveaux concepts fondamentaux. Concrètement, les neurosciences computationnelles abordent le codage des signaux sensoriels, la computation neuronale (parfois spécifiquement dendritique), la dynamique des réseaux, la plasticité synaptique et autres phénomènes régissant l'intégration des signaux au niveau du cerveau. Ainsi, la modélisation quantitative de l'activité neuronale se fait au niveau cellulaire, voire moléculaire, en utilisant les propriétés biochimiques et biophysiques des cellules, mais aussi au niveau des réseaux de neurones en se reposant sur les notions d'apprentissage et de mémorisation. La complexité du cerveau confère à cet organe une remarquable efficacité pour le traitement des informations. Cependant, elle le rend vulnérable à de nombreux dysfonctionnements responsables de

pathologies telles que la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles de la mémoire, etc. Dans ce contexte, les neurosciences computationnelles offriront de toute évidence la possibilité de développer des outils diagnostiques de la plus haute importance dans les années à venir.

Bien que la puissance croissante des calculateurs permette d'envisager des simulations de plus en plus complexes, les problèmes de la définition d'autant de paramètres et l'appréhension de leur influence restent quasi insolubles. Il semble donc essentiel de maintenir, voire de renforcer l'approche parallèle qui consiste en la recherche d'abstractions efficaces et de modèles simplifiés, mais explicatifs. Des allers retours permanents entre expérimentateurs et théoriciens seront nécessaires à l'obtention de modèles de plus en plus fiables, avec l'introduction de paradigmes pharmacologiques, génétiques voire épigénétiques. À ce titre, les données issues des techniques émergentes en neurosciences expérimentales telles que l'optogénétique et l'imagerie *in vitro* offriront de nouveaux horizons conceptuels aux neurosciences computationnelles.

Au cours des dernières décennies, les neurosciences computationnelles se sont énormément développées, au plan mondial et en France en particulier. Des résultats significatifs ont été mis à la disposition de la communauté, avec comme objectif de « comprendre le cerveau ». Gageons que ce domaine très important des neurosciences aura une incidence capitale en apportant de précieux résultats, aussi bien au niveau moléculaire qu'au niveau intégratif. Dès aujourd'hui, on peut raisonnablement prendre le pari que l'aboutissement de ces recherches, à l'interface entre théorie et expérimentation, conduira dans un avenir proche à des progrès dans la compréhension des maladies psychiatriques et neurologiques. Une coopération active entre les différentes sections du comité national et les autres acteurs de la recherche s'avérera certainement indispensable. La production de modèles neuromorphiques ou biomimétiques de différentes structures des systèmes nerveux central et périphérique sera également une composante essentielle pour le développement d'interfaces

cerveau-machine. Ces modèles devront respecter la précision dynamique à la milliseconde près des structures neuronales. Les interfaces cerveau-machine qui en découleront auront des applications thérapeutiques pour la réhabilitation de fonctions sensorielles, motrices, voire cognitives.

C. Les apports de la génétique et de l'épigénétique aux neurosciences

1. Les apports de la génétique

Les avancées récentes de la génomique, dues pour partie à la très forte baisse des coûts du séquençage, autorisent l'étude de très larges cohortes. Par exemple, une étude de 80 000 patients et individus sains a permis de révéler 110 loci de susceptibilité pour la sclérose en plaques. L'approche génétique est aujourd'hui cruciale pour l'étude des désordres mentaux qui affectent des circuits neuronaux impliqués dans les fonctions cognitives comme le langage et pour lesquels la plupart des modèles animaux ne sont pas appropriés.

Les analyses à large échelle révèlent l'existence d'une variabilité interindividuelle très importante du génome : chaque génome humain diploïde possède environ 100 variants, avec des interruptions de gènes, de larges délétions ou la présence de nucléotides non-sens. Un défi majeur de la recherche dans ce domaine sera donc de déceler les mutations qui sont délétères et associées aux désordres neurologiques, en se basant sur la notion de facteur de risque plutôt que de déterminisme d'une mutation, et ceci dans un contexte polygénique. Pour l'autisme par exemple, l'étude de très larges cohortes, avec trios père-mère-enfants, a permis d'identifier des mutations de novo chez plus de 1 000 patients, notamment sur plusieurs gènes récurrents. Un autre concept important qui émerge des études à grande échelle sur plusieurs désordres psychiatriques (schizophrénie, autisme, troubles

bipolaires) est la convergence des mutations, par exemple sur des gènes codant pour des protéines synaptiques ou des canaux ioniques.

2. Les apports de l'épigénétique

L'épigénétique est le support biologique de ce qui a été présenté comme une interaction entre génome et environnement. Les mécanismes épigénétiques sont aussi au cœur du déterminisme cellulaire. Ceci représente un domaine très riche des neurosciences. Il véhicule l'idée que les modifications épigénétiques de l'ADN peuvent être irréversibles et ainsi perpétuer le phénotype cellulaire d'une génération à l'autre. Parallèlement, le caractère plastique de l'épigénome neuronal a des implications évidentes au niveau des fonctions cognitives, comme l'apprentissage ou l'étiologie de maladies neurologiques.

Alors que la plupart des cellules somatiques ne témoignent pas d'activité de rétrotransposition, les rétrotransposons sont très actifs dans les neurones. Ainsi, ils contrôlent le développement neural, la neurogénèse adulte et sont responsables de pathologies du système nerveux central. Par exemple, «long interspersed element-1» (LINE 1) constitue un ADN répété de 6 kb contenant une région promotrice, 2 cadres ouverts de lecture et une queue polyA. Un cadre ouvert de lecture peut s'insérer dans le génome altérant ainsi l'expression des gènes en modifiant la chromatine. Ainsi, ses effets peuvent être considérés comme des modifications épigénétiques en réponse à un stimulus environnemental. 45% du génome humain est composé de transposons et le séquençage de tissu cérébral humain a mis en évidence des insertions de novo de LINE1 dans des régions de l'ADN codant pour des protéines synaptiques, des protéines d'adhésion cellulaire et de projection axonale. Ainsi, l'insertion de LINE1 pourrait être délétère et des études récentes ont montré l'implication de LINE1 dans la schizophrénie ou le syndrome de Rett. D'autre part chez la drosophile, l'activité de rétrotransposition dans le cerveau peut affecter la mémoire. Ce domaine d'étude est à

son commencement et devrait permettre à l'avenir d'expliquer certaines pathologies du système nerveux central.

Nos capacités d'adaptation à des situations nouvelles sont très grandes et dépendent de nos facultés mnésiques. Elles sont par ailleurs déterminantes pour la survie de tout individu, quelle que soit l'espèce animale. Des études récentes montrent des modifications de l'ADN et de la chromatine au cours de l'apprentissage et de la consolidation de la mémoire chez les mammifères. Cependant, une question demeure sans réponse : est-ce que ces modifications épigénétiques sont nécessaires pour le stockage de la mémoire ? Sur un plan conceptuel cela pourrait être le cas car l'épigénome peut théoriquement contrôler un spectre relativement large de gènes impliqués dans le fonctionnement synaptique et sa plasticité. Cette hypothèse demeure aujourd'hui ouverte et préoccupe la communauté. Elle implique que les phénomènes de méthylation et de déméthylation de la chromatine peuvent être déclenchés par l'activité neuronale. Ainsi, un domaine important d'investigation en neurobiologie est de comprendre comment, suite à la stimulation de récepteurs membranaires par des neurotransmetteurs ou des hormones, les variations de potentiel de membrane des neurones et l'activation de voies de signalisation intracellulaires, déclenchent des modifications épigénétiques.

Des études récentes chez les rongeurs ont montré que les régulations épigénétiques de la chromatine jouent un rôle essentiel dans les réponses neuronales et comportementales au stress. De plus, la fenêtre temporelle d'exposition au stress est déterminante quant à l'apparition et la persistance du phénotype. Comme pour d'autres maladies psychiatriques telles que la dépression et l'anxiété, les réponses au stress se caractérisent par leur caractère épisodique et des rémissions spontanées. Il est donc très pertinent de penser que ces maladies multifactorielles pourraient impliquer des modifications épigénétiques. Ainsi, la connaissance des mécanismes de ces régulations pourrait être essentielle afin d'envisager de nouvelles thérapies. Par exemple, il a été montré chez

des rongeurs que les antidépresseurs modifient l'expression de microARN ou l'acétylation des histones.

Est-ce que les marques épigénétiques acquises par l'expérience sont héréditaires ? Il existe de plus en plus d'évidences en faveur de cette hypothèse, notamment dans le domaine des neurosciences. Récemment, il a été proposé que des modifications épigénétiques puissent être héritées d'une génération d'individus à l'autre. Ceci a été mis en évidence chez des rongeurs présentant des phénotypes dépressifs et anxieux. De manière similaire, l'exposition à des drogues d'addiction chez les géniteurs modifie les régulations épigénétiques et ces modifications peuvent être transmises aux descendants et engendrer une susceptibilité accrue à la dépendance. Ces observations changent totalement notre vision de la neurobiologie, de la neurophysiologie et plus largement de l'évolution. Ceci représente un champ d'investigation passionnant qui anime déjà un grand nombre d'équipes de recherche. Un simple organisme possède des centaines et plus de marques épigénétiques qui peuvent être lues de façon combinatoire complexe et ainsi déclencher autant de modifications fonctionnelles durables. Déchiffrer le mode de régulation épigénétique des propriétés neuronales et gliales constitue un défi bioinformatique d'envergure qui certainement occupera une place importante au sein des neurosciences.

II. Vers une connaissance approfondie de la transmission synaptique

A. L'émergence du rôle des cellules gliales dans les réseaux neuronaux

1. Les astrocytes

Un domaine émergeant dans le champ des neurosciences est celui des interactions dynamiques et métaboliques entre neurones et cellules gliales. En premier lieu, ces interactions concernent une population majoritaire de la glie, les astrocytes. Un rôle important des astrocytes consiste à moduler le métabolisme cérébral. Ces cellules sont en contact avec le système vasculaire qu'ils entourent par des terminaisons qualifiées de « pieds astrocytaires ». Ces terminaisons captent les substrats énergétiques et les distribuent aux neurones. La présence de nombreuses jonctions communicantes entre astrocytes, perméables au glucose et à ses métabolites, constitue le support morphologique de réseaux astrocytaires. Récemment, la mise en évidence de transporteur du lactate dans les oligodendrocytes (cellules myélinisantes du cerveau) a permis d'identifier leur contribution à l'apport énergétique des axones.

Dans plus de 50% des cas, les prolongements de cellules astrocytaires sont également étroitement associés aux deux éléments synaptiques, la terminaison axonale et la membrane post-synaptique. De ce fait, une nouvelle entité fonctionnelle, la « synapse tripartite », a été proposée dans la mesure où les astrocytes expriment des récepteurs et des transporteurs membranaires de la plupart des neurotransmetteurs. Ces cellules peuvent également libérer des « gliotransmetteurs » (glutamate, D-sérine, ATP, lactate) qui modulent l'activité

neuronale en agissant au niveau pré- ou post-synaptique et même extra-synaptique. La signalisation calcique astrocytaire semble jouer un rôle prépondérant dans ces interactions et constitue une modalité d'intégration de l'information. Cependant, le rôle direct de cette signalisation calcique dans la modulation de la transmission synaptique, ainsi que la nature vésiculaire de la gliotransmission, demeurent des sujets de controverse.

2. La microglie

La microglie, longtemps négligée, s'avère être un élément majeur du système nerveux. Faisant partie intégrante du système immunitaire inné, elle surveille étroitement le micro-environnement neuronal. Le développement récent de nouveaux outils de biologie moléculaire a permis de définir les origines des cellules microgliales en tant que macrophages primordiaux, distincts du sac vitellin, qui envahissent le tube neural prématurément pendant le développement, avant que la barrière hématoencéphalique ne soit formée. Des travaux suggèrent que la microglie pourrait réguler la synaptogenèse et l'élimination des synapses par activation de la cascade du complément. La microglie est également impliquée dans de nombreuses pathologies du système nerveux. Ainsi, des programmes transcriptionnels responsables d'états microgliaux spécifiques sont activés lors de lésions neuronales. De plus, des gènes microgliaux ont été associés à des maladies neurodégénératives. C'est le cas de CD33 dans la maladie d'Alzheimer, TREM2 dans la démence frontotemporale et IRF8 dans la sclérose en plaque. Enfin, l'activité locomotrice, altérée chez les souris inactivées pour le gène MECP2 (un modèle animal du Syndrome de Rett), peut être rétablie en ré-exprimant ce gène spécifiquement dans la microglie.

3. Les cellules NG2

Les cellules NG2, précurseurs d'oligodendrocytes, peuvent former des « synapses » avec les neurones. Le fonctionnement et le rôle de

ces synapses sont encore largement inexplo-
rés. De plus, la diversité fonctionnelle de ces
cellules pose la question de savoir si elles
représentent une seule ou plusieurs popula-
tions distinctes.

L'ensemble de ces données contribue à éta-
blir que contrairement à une idée reçue, les
cellules gliales ne sont pas uniquement des
cellules de soutien, mais qu'elles jouent égale-
ment un rôle actif dans le développement et
le fonctionnement des réseaux neuronaux.
L'étude des interactions entre microglie,
macrophages périvasculaires, monocytes vas-
culaires et cellules dendritiques dans les patho-
logies du système nerveux sera un domaine en
expansion dans les prochaines années. Les
techniques de pointe comme le « Single Particle
Tracking » et l'optogénétique *in vivo*, déjà utili-
sées pour l'étude des neurones, sont appli-
cables aux cellules gliales et devraient
permettre des avancées significatives dans ce
domaine. À l'avenir, il sera important de porter
une attention particulière au rôle actif de ces
cellules dans la transmission du signal nerveux,
la plasticité neuronale et les fonctions physio-
logiques et pathologies du système nerveux.

B. L'émergence de nouveaux concepts de plasticité synaptique

Le bon fonctionnement du cerveau humain
dépend de l'intégrité d'environ dix mille mil-
liards de synapses dont les modifications en
réponse à des stimuli extérieurs constituent
les bases de l'apprentissage et de la mémoire.
La compréhension de la transmission du signal
nerveux et de la plasticité synaptique, en lien
avec le comportement de l'individu, représente
donc un enjeu majeur des neurosciences.

La petite taille des synapses centrales a été
pendant longtemps un facteur limitant pour
leur étude au niveau unitaire. Le dévelop-
pement des techniques de microscopie bi-
photonique, de microscopie super-résolutive,

d'électrophysiologie, les méthodes de déca-
geage de neurotransmetteurs et d'optogéné-
tique ont permis de lever ce verrou. En
revanche, ces études concernent seulement
un petit échantillon de types de synapses. On
peut donc espérer que des études compara-
tives plus détaillées des propriétés de diffé-
rentes synapses présentes dans des régions
distinctes du cerveau se développent.

Il faudra également étudier les modalités
différentielles de plasticité des synapses de
même type, car nous n'avons que très peu de
données quantitatives et qualitatives de l'éten-
due de ces changements. En effet, nous consta-
tons une complexification des « règles de
plasticité ». Ainsi, la découverte de l'importance
de l'ordre des potentiels d'action pré- et post-
synaptiques (« spike-timing-dependent plasti-
city » ou STDP) a mis à mal la règle « Hebbienne »
qui considérait seulement la coïncidence de
l'activité pré- et post-synaptique. Actuellement,
ces règles ne cessent de se complexifier et font
progresser notre compréhension des énormes
potentialités de la transmission nerveuse au
sein de notre cerveau.

Bien qu'il soit généralement admis que la
plasticité synaptique est le mécanisme qui
sous-tend la mémoire et l'apprentissage, un
des défis majeurs actuels est de relier de
manière expérimentale ces deux phénomènes.
Parmi les difficultés rencontrées, nous pouvons
souligner la diversité et le caractère souvent
peu physiologique des conditions utilisées
pour l'étude de la plasticité synaptique
in vitro. *In vivo*, une première avancée dans
ce domaine a été réalisée grâce à l'utilisation de
souris obtenues par mutagénèse condition-
nelle (souris transgénique ou knock-out pour
une région spécifique du cerveau). La combi-
naison de techniques électrophysiologiques
chez l'animal libre de ses mouvements, avec
des études comportementales contrôlées, a
permis d'obtenir les premières corrélations
entre plasticité synaptique et mémoire.

Le développement récent de sondes opto-
génétiques pourrait permettre d'apporter des
réponses causales. Il en existe deux sortes :
les protéines excitatrices comme la channel-
rhodopsine-2 (ChR2) et les protéines inhib-

itricas comme l'halorhodopsine (NpHR). Lorsque des neurones sont transfectés avec des vecteurs codant pour ChR2 ou NpHR, leur illumination avec la longueur d'onde adéquate entraîne une dépolarisation de la membrane et l'émission de potentiels d'action pour ChR2, ou une hyperpolarisation et une diminution d'émission des potentiels d'action pour NpHR. En plaçant l'une de ces protéines optogénétiques sous le contrôle du promoteur d'un marqueur de plasticité synaptique tel que *fos*, il devient possible d'identifier les neurones activés par l'apprentissage d'une tâche donnée et de les activer ou de les inhiber optiquement de façon spécifique. Ces études de plasticité en conditions plus physiologiques devraient permettre d'analyser de façon très précise, au sein d'un réseau neuronal, le lien entre transmission du signal nerveux, plasticité synaptique et apprentissage.

Un autre aspect essentiel des mécanismes de la plasticité synaptique est celui du rôle connu des neuromodulateurs du cerveau (dopamine, sérotonine et noradrénaline) dans l'apprentissage et la mémoire. Ces neuromédiateurs représenteraient des signaux de renforcement positif ou négatif de la plasticité des synapses dont le mode d'action reste très méconnu.

III. Vers une meilleure compréhension des maladies du système nerveux

A. À la recherche de nouveaux supports biologiques des maladies neurologiques et psychiatriques

Un nombre croissant de troubles neurologiques et psychiatriques sont désormais collectivement considérés comme des synaptopathies,

à savoir des maladies provoquées par un dysfonctionnement des synapses. Les synaptopathies englobent l'épilepsie, la schizophrénie, l'autisme ou la dépression. Des mutations de certains gènes codant pour des protéines synaptiques sont associées à l'apparition de troubles neurologiques et psychiatriques, mais une compréhension exhaustive des processus moléculaires à l'origine de ces pathologies fait encore défaut. Une meilleure compréhension de ces mécanismes constitue donc un nouvel enjeu pour la recherche en neurosciences. Pour cela, une approche systémique à plusieurs niveaux est utilisée. Elle s'appuie sur de nombreuses disciplines et techniques scientifiques, allant de la biochimie aux sciences comportementales. In fine, grâce à une meilleure connaissance des causes de la maladie, il sera possible de fournir de nouveaux outils diagnostiques et de nouveaux traitements

Des lignées de souris, le plus souvent porteuses de mutations au niveau de protéines synaptiques, servent de modèles d'étude de synaptopathies. Dans ce contexte, il a été montré par exemple que certaines molécules antiépileptiques pouvaient être utiles pour le traitement du déficit de l'attention avec hyperactivité. À l'aide d'analyses comportementales, il a été possible de caractériser les circuits neuronaux impliqués dans le conditionnement de la peur et d'évaluer la plasticité et l'apprentissage chez des modèles animaux. D'autres études ont montré qu'un sous-ensemble de plus d'un millier de gènes synaptiques était associé à la schizophrénie en affectant l'adhésion cellulaire, l'excitabilité synaptique et la transduction du signal. Enfin très récemment, il a été possible de synthétiser des molécules de faible poids moléculaire agissant sur l'agrégation des peptides beta-amyloïdes responsables de la maladie d'Alzheimer qui pourraient se révéler efficaces pour le traitement de la maladie.

La poursuite de ces recherches vers le développement de molécules thérapeutiques capables de restaurer la fonction synaptique est essentielle, car elle devrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patients, tout en réduisant la charge socio-économique associée à ces pathologies.

B. Vers de nouvelles approches pour l'étude des maladies neurodégénératives et traumatiques

L'engagement de la France contre les maladies neurodégénératives est un des grands enjeux politiques actuels. En effet, lors du dernier sommet du G8 Santé consacré aux maladies neurodégénératives qui s'est tenu le 11 décembre 2013 à Londres, la France a réaffirmé la *priorité* qu'elle accordait à ces maladies et s'est engagée à poursuivre activement ses efforts en faveur de la recherche et de la prise en charge médicale et sociale. Les grands enjeux identifiés lors de ce sommet rejoignent les priorités du plan « maladies neurodégénératives » qui a été lancé début 2014 en fixant les objectifs clés de la stratégie nationale de santé : « proposer, développer et évaluer des stratégies thérapeutiques précliniques innovantes pour des maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson, de Huntington, d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique ». Plusieurs approches translationnelles, dont le but est soit de prévenir ou d'empêcher la progression de la maladie, soit de réparer ou de remplacer les neurones dégénérés, sont actuellement évaluées. Ces approches sont multiples. Elles s'appuient sur des thérapies cellulaires, géniques ou médicamenteuses *in vivo*, dans des modèles animaux pertinents et validés (rongeurs ou primates non humains). Ces approches s'inscrivent dans un continuum allant du préclinique au clinique et sont la clef de la recherche translationnelle. Cette stratégie a déjà été appliquée avec succès dans plusieurs essais cliniques de thérapies cellulaires et de thérapies géniques *ex vivo* pour les maladies de Parkinson ou de Huntington.

Le développement de nouvelles technologies de pointe, comme l'optogénétique couplée à la pharmacologie et à l'électrophysiologie, a permis d'avancer à grand pas dans l'étude fonctionnelle de circuits neuronaux dans des situations physiologiques. L'utilisation de ces approches chez des modèles animaux de mala-

dies neurodégénératives devrait permettre de mieux comprendre leurs mécanismes et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de corriger les symptômes insensibles aux traitements existants. Cependant, le plus grand défi reste la caractérisation des mécanismes à l'origine de la dégénérescence neuronale dans les différentes pathologies. Les efforts devraient se concentrer sur cette problématique, puisque leur identification permettrait la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques pour prévenir l'évolution de ces maladies.

Une question essentielle dans l'étude des maladies neurologiques demeure le choix du modèle animal. Les échecs de plusieurs essais cliniques sur différentes maladies neurodégénératives ont révélé la difficulté du transfert clinique de stratégies thérapeutiques validées uniquement sur des modèles murins. Ceci s'applique particulièrement aux pathologies complexes (ischémiques et traumatiques) impliquant des processus inflammatoires qui sont très différents chez les primates et les rongeurs. Ceci s'applique aussi à des tissus dont l'organisation et/ou la morphologie des cellules, en taille et en compartiments, ne sont pas conservées entre les rongeurs et l'homme. Dans ces différents cas, dont font partie le système nerveux et les organes des sens, le recours à un modèle primate non-humain s'avère essentiel. Ceci est le cas pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge puisque la zone maculaire n'est présente que chez les primates. Si les avancées récentes en génétique ont permis la production de nombreuses lignées de modèles murins transgéniques, l'entretien de telles lignées pour les primates s'avérerait prohibitif. De plus, le déclenchement des pathologies à l'âge adulte demanderait un long hébergement également très coûteux. C'est pourquoi le développement de modèles animaux primates non humains par thérapie génique, notamment par les technologies de type « CRISPR/Cas system », ouvre des perspectives nouvelles pour la production de modèles plus représentatifs de pathologies humaines. La disponibilité de plateformes pour la production de ces modèles, leur hébergement et leur examen phénotypique seront donc détermi-

nants dans la compétition internationale pour la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires des pathologies humaines, puis pour le développement et le transfert clinique d'approches thérapeutiques innovantes.

Comprendre comment la diversité des types neuronaux et gliaux est programmée au cours de l'ontogenèse est également fondamental et pourrait déboucher sur des applications thérapeutiques de lutte contre les maladies neurodégénératives. Les modèles génétiques invertébrés (drosophile, *C. elegans*) et vertébrés (poisson zèbre et souris) permettent de marquer individuellement et en multicouleurs les progéniteurs pour les études de lignage et de migration, et pour comprendre quels sont les morphogènes et les régulateurs clés de la diversité phénotypique. Le défi dans ce domaine sera de pouvoir concilier les techniques d'imagerie *in vivo* et d'analyse de l'expression génique, de l'expression de facteurs de transcription et de la structure de la chromatine au niveau de cellules uniques, au cours du développement. Des techniques pionnières basées sur l'obtention d'organoïdes formés à partir de cellules humaines permettront d'étudier les caractéristiques particulières à l'espèce humaine d'organisation en couches du cortex ou de la rétine, par exemple.

La recherche dans le domaine des cellules souches neurales a connu une avancée spectaculaire avec la découverte en 2006 des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) générées à partir de fibroblastes différenciés. L'impact pour la thérapie cellulaire sera certainement considérable et s'appuiera sur les travaux fondamentaux préalables qui renseignent sur l'ontogenèse des différents types de neurones. Par exemple, la réitération du programme de développement des neurones dopaminergiques de la substance noire et la production de néo-neurones phénotypiquement stables produit à partir de cellules iPSC sont des facteurs clés pour la thérapie cellulaire dans le cas de la maladie de Parkinson. De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours avec de telles cellules pour des pathologies comme des maladies démyélinisantes, les lésions de la moelle épinière ou la sclérose en plaques,

voire la dégénérescence maculaire de la rétine liée à l'âge.

Les traumatismes du cerveau et de la moelle épinière sont un problème majeur de santé publique avec plus de 10 millions d'accidents se produisant chaque année dans le monde entier. Or la recherche dans ce domaine n'est pas suffisamment soutenue en France, alors que c'est une priorité dans d'autres pays européens et aux États-Unis. Les traumatismes du système nerveux central constituent des pathologies très complexes, caractérisées par une neuro-inflammation massive, une neuro-dégénérescence et une démyélinisation progressives. Les recherches sur les lésions médullaires ont largement progressé durant ces deux dernières décennies. Des études exhaustives menées sur des modèles murins ont montré qu'une récupération fonctionnelle peut être obtenue après traitement pharmacologique, ou par thérapie génique ou cellulaire. Les premiers essais cliniques utilisant les cellules souches viennent d'être autorisés par la FDA pour le traitement de la moelle épinière traumatique. Cependant, plusieurs points fondamentaux comme les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'inflammation, son évolution post-lésionnelle, la néoangiogenèse et la remyélinisation induite par les différentes approches thérapeutiques méritent des investigations plus approfondies. Enfin, des recherches pluridisciplinaires dans ce domaine ont abouti à de grands progrès dans la fabrication de nouveaux biomatériaux et offrent des perspectives prometteuses.

Conclusion

La recherche fondamentale en neuroscience reste le fer de lance de la section 25. La compréhension des mécanismes de la communication nerveuse et leur intégration au niveau des réseaux neuronaux centraux et périphériques, leurs interactions avec les cellules gliales et le système vasculaire, ainsi que les processus neurophysiologiques constituent

le cœur de ses préoccupations. Les progrès accomplis dans ces domaines enrichissent notre connaissance, mais sont aussi le socle indispensable au développement de nouvelles thérapies contre les maladies neurologiques et psychiatriques. Ainsi, parmi les progrès les plus significatifs dans le domaine, on soulignera l'importance des développements techno-

logiques qui s'annoncent comme très prometteurs et l'émergence de nouvelles thématiques avec notamment une vision plus systémique des fonctions neurophysiologiques. Ces progrès méritent d'être soutenus, notamment grâce à une politique de financement à la hauteur des enjeux.

Comité national de la recherche scientifique. « Section 25- Neurobiologie moléculaire et cellulaire, neurophysiologie ». *Rapport de conjoncture 2014*, [édition PDF en ligne].
ISBN : 978-2-271-08746-1. Disponible sur : <http://rapports-du-comite-national.cnrs.fr/>