

---

**Marc Peschanski**


---



---

**RÉFÉRENCES**


---

1. Cotman CW, Nieto-Sampedro M, Harris EW. Synapse replacement in the nervous system of adult vertebrates. *Physiol Rev* 1981 ; 61 : 684-784.
2. Peschanski M, Besson JM. Structural alteration and possible growth of afferents after kainate lesion in the adult thalamus. *J Comp Neurol* 1987 ; 258 : 185-203.
3. Nieto-Sampedro M, Lewis ER, Cotman CW, *et al.* Brain injury causes a time-dependent increase in neuronotrophic activity at the lesion site. *Science* 1982 ; 221 : 860-1.
4. Aguayo AJ. Axonal regeneration from injured neurons in the adult mammalian central nervous system. In : Cotman CW, ed. *Synaptic Plasticity*. New York : Guilford, 1985 : 457-84.
5. Caroni P, Schwab ME. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J Cell Biol* 1988 ; 106 : 1281-8.
6. Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990 ; 343 : 269-72.
7. Morgan JL, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. Mapping patterns of *c-fos* expression in the central nervous system after seizure. *Science* 1987 ; 237 : 192-7.
8. Purves D, Hadley RD. Changes in the dendritic branching of adult mammalian neurons revealed by repeated imaging *in situ*. *Nature* 1985 ; 315 : 404-6.
9. Calford MB, Tweedale R. Interhemispheric transfer of plasticity in the cerebral cortex. *Science* 1990 ; 249 : 805-7.
10. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of *c-fos*-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 1987 ; 328 : 632-4.
11. Prochiantz A. *La construction du cerveau*. Paris : Hachette, 1989 : 120.

---

**ADRESSE**


---

M. Peschanski : chargé de recherche. Inserm U. 161, 2, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

## LA QUATRIÈME DIMENSION DU NEURONE

**L**a mémorisation dépend de la création d'une empreinte durable. Dans le cerveau, cette empreinte ne peut apparaître que sous la forme d'une modification persistante de l'activité d'un neurone, ou plus probablement d'une population de neurones liés entre eux fonctionnellement. Pour que cette modification de l'activité perdure au-delà des phénomènes qui l'ont provoquée, il faut envisager qu'elle soit en relation avec des altérations non plus fonctionnelles ou biochimiques mais bien structurales des cellules nerveuses. Ces modifications structurales sont le support matériel de ce que l'on appelle aujourd'hui la plasticité du système nerveux central (ou neuroplasticité) chez l'adulte. Il y a longtemps que des neurobiologistes ont formulé ce concept de façon hypothétique, mais ce n'est que récemment qu'il a commencé à trouver ses fondements expérimentaux. Le système nerveux central est caractérisé par une très grande plasticité au cours de sa mise en place (voir l'article de C. Métin et D. Frost dans ce numéro, ainsi que *m/s* n° 1, vol. 6, p. 64 ; n° 2, vol. 6, p. 155 ; n° 3, vol. 6, p. 302 ; n° 4, vol. 6, p. 388). Au contraire, le cerveau adulte apparaissait comme un réseau tridimensionnel rigide d'éléments morphologiquement et fonctionnellement immuables. Ce quasi-dogme d'un cerveau adulte fonctionnant dans le cadre de structures stables est à présent largement battu en brèche. On assiste à une véritable révolution théorique dont l'enjeu est l'attribution d'une quatrième dimension — temporelle — aux neurones centraux et à leurs réseaux.

Les principaux résultats expérimentaux indiquant l'existence d'une neuroplasticité chez l'adulte ont été obtenus dans l'étude des réponses du système nerveux central à une lésion de l'un de ses constituants. La destruction d'une voie axonale aboutit, en effet, à une profonde réorganisation du neuropile au niveau des neurones cibles. Les sites post-synaptiques membranaires libérés peuvent être réoccupés par des axones afférents voisins [1]. Réciproquement, des axones perdant leurs cibles tentent de croître, formant des cônes de croissance régénératifs [2] et parfois des synapses avec des cibles inhabituelles (voir l'article d'A. Represa et Y. Ben-Ari dans ce numéro). L'hypothèse de travail actuellement la plus convaincante est que certains neurones adultes auraient, en réponse à une lésion de leur axone ou de leurs cibles post-synaptiques, la possibilité de retrouver des propriétés structurales et biochimiques caractéristiques de l'axogénèse. Il est intéressant d'ajouter que des lésions mécaniques du parenchyme, ou des lésions neurodégénératives plus spécifiques, entraînent la production de divers facteurs trophiques dans des quantités uniquement comparables à celles que l'on observe au cours du développement [3]. L'environnement des axones potentiellement régénératifs serait donc lui-même modifié dans le sens d'un « retour aux sources » au cours d'une lésion. La mort neuronale, caractéristique majeure du vieillissement cérébral pathologique, s'accompagne ainsi très vraisemblablement de tentatives de réorganisations structurales des neurones restants et de leurs réseaux. Loin d'être un simple tissu en involution, le cerveau âgé présente sans doute un potentiel régénératif dont on pourrait éventuellement tirer profit d'un point de vue thérapeutique.

Dans la plupart des cas, cependant, la croissance des axones adultes est limitée à leurs courtes régions terminales. Contrairement à ce qui se passe dans

les nerfs périphériques, des axones centraux sectionnés sur leur parcours ne parviennent pas spontanément à réinnervier les territoires désafférentés. Cette incapacité n'est, toutefois, vraisemblablement pas liée à des caractéristiques propres des neurones centraux mais bien plutôt à leur environnement glial. Aguayo *et al.* [4] ont ainsi démontré que des axones centraux adultes sont capables de croître sur de très longues distances dans l'environnement offert par des gaines de nerf périphérique implantées dans le parenchyme cérébral. Schwab *et al.* [5] ont, réciproquement, isolé de la membrane des oligodendrocytes adultes des protéines inhibant la croissance axonale *in vitro*. En bloquant cette activité inhibitrice par des anticorps spécifiques et en observant alors une croissance axonale inhabituellement longue [6], la même équipe vient d'apporter la preuve de la responsabilité de ces protéines oligodendrogiales, et de l'innocence, *a contrario*, des neurones adultes.

Les expériences de greffes intracérébrales ont apporté d'autres preuves indiscutables de l'existence d'un certain potentiel plastique dans le cerveau adulte (voir l'article d'O. Isacson dans ce numéro). Des neurones adultes sont ainsi capables d'accepter des connexions nouvelles établies par les axones de neurones greffés. A l'inverse, confrontés à la présence des neurones embryonnaires, certains d'entre eux peuvent retrouver leur jeunesse et faire pousser leur axone vers ces nouvelles cibles potentielles, y compris lorsque celles-ci viennent non pas remplacer mais s'ajouter à leurs cibles normales.

Le tableau qui se dessine à partir de ces résultats est donc celui d'un système nerveux adulte non pas rigide mais potentiellement plastique. L'est-il, cependant, en dehors de ces périodes de réponse post-lésionnelle ? En d'autres termes, les modifications structurales observées après lésion (ou greffe) sont-elles dues à la réapparition de propriétés inhibées depuis l'ontogenèse ou, au contraire, s'agit-il de l'exacerbation — permettant

l'observation — de phénomènes appartenant au répertoire normal des neurones adultes ?

Un grand nombre d'arguments plaident aujourd'hui en faveur de cette dernière hypothèse et d'une certaine neuroplasticité dans le fonctionnement normal des neurones. Tout d'abord, nombre de phénomènes associés à la période de développement du cerveau persistent, quoique de façon atténuée, chez l'adulte. Il en est ainsi de la présence de nombreux facteurs trophiques (voir l'article de P. Brachet dans ce numéro) et de leurs récepteurs spécifiques, de protéines associées à la croissance (comme GAP-43) mais aussi de proto-oncogènes associés à la maturation neuronale, tels *c-fos*, *c-jun* ou *c-myc* [7]. Il est intéressant de mentionner, dans le même cadre, les modifications d'arborisations dendritiques ou axonales observées au cours du temps par Purves *et al.* [8] (*m/s* n° 1, vol. 4, p. 56), quoique ces résultats concernent des neurones ganglionnaires, donc « périphériques ». Les principaux arguments plaident en faveur de l'existence d'une « mémoire structurale » des neurones proviennent, en fait, des travaux électrophysiologiques. Dans de nombreux cas, les altérations fonctionnelles de longue durée observées imposent l'existence de mécanismes structuraux sous-jacents. Parmi ces phénomènes, on doit citer bien sûr la « potentiation à long terme » (*m/s* n° 3, vol. 6, p. 295) mais aussi les réorganisations des cartographies corticales (*m/s* n° 7, vol. 6, p. 684) somesthésiques ou visuelles après réduction du champ récepteur périphérique chez l'adulte [9]. Un dernier argument, indirect, en faveur de l'existence d'altérations structurales neuronales au cours du fonctionnement normal est donné par l'activation des gènes *c-fos* et *c-jun* dans des neurones à la suite de diverses stimulations sensorielles [10] (*m/s* n° 7, vol. 6, p. 698). Quoique que l'on ne puisse à présent l'affirmer, il est probable que ces proto-oncogènes contrôlent l'expression d'autres gènes

codant pour des protéines impliquées dans des remaniements structuraux, notamment membranaires, et pour des facteurs trophiques, comme ils sont censés le faire au cours de la maturation.

L'ensemble de ces données physiologiques peut être intégré dans le cadre d'une hypothèse unique : les neurones adultes seraient structurellement modifiés en permanence par leur expérience. Ces modifications continues du niveau cellulaire provoqueraient des altérations du fonctionnement à un niveau supérieur, celui des réseaux de neurones. Les potentiations à long terme créeraient des empreintes durables sous la forme de liens privilégiés entre certaines populations de neurones. D'un point de vue philosophique, on aboutit ainsi à une vision du neurone comme un élément dégrossi au cours de l'ontogenèse par l'application d'un programme génétique et des interactions environnementales, dont l'expérience façonnerait ensuite les détails tout au long de la vie, créant perpétuellement une cellule nouvelle et, au-delà, des réorganisations profondes de l'activité des réseaux.

Nous ne faisons qu'entrer aujourd'hui, avec les neurones, dans le monde de la quatrième dimension et il est encore impossible de définir ce qui s'y trouve. Un cerveau qui évolue en fonction de l'expérience individuelle est néanmoins beaucoup plus conforme aux données de la psychologie que la perspective d'un cadre rigide. Cette ouverture permettra peut-être de combler d'anciens fossés théoriques, comme celui qui sépare biologistes et psychanalistes [11], grâce à une approche différente des fonctions cérébrales supérieures. De même, il va sans doute falloir revoir nos conceptions sur certaines affections du cerveau au travers de ce prisme temporel. Les mécanismes de la maladie d'Alzheimer (voir l'article de R. Dykes dans ce numéro), mais aussi peut-être de l'épilepsie et de bien d'autres, pourraient être mieux appréhendés en quatre dimensions qu'en trois ■