

# La Lettre des Neurosciences



## La Lettre - Automne / Hiver 2024

Vol. 67 No 1 (2024) | Publié le 6 décembre 2024

### Sommaire

#### HISTOIRE DES NEUROSCIENCES



Le Pavlovisme dans les relations neuroscientifiques franco-russes : un siècle...  
Par Jean-Gaël Barbara

Voir l'article 

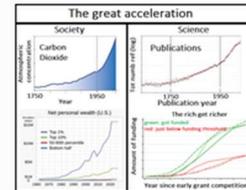
#### DOSSIER



Le point sur les cellules gliales et leurs perspectives prometteuses

Lire le dossier 

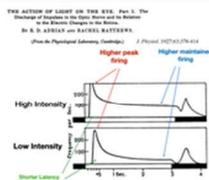
#### TRIBUNE LIBRE - QUESTION D'ACTUALITÉ



Quelles neurosciences à l'ère de l'Anthropocène ?  
Par Daniele Schön, Rémi Magnin, Julien Lefevre, Manuel Mercier

Voir l'article 

#### LECTURE ALFRED FESSARD



Neurosciences et IA : Que peut apprendre l'IA de la manière dont le cerveau...  
Par Simon J. Thorpe

Voir l'article 

#### SEMAINE DU CERVEAU



Edition 2024 : une programmation riche et variée  
Par Armelle Rancillac, François Tronche

Voir l'article 

#### NOUVEAUTÉS EN NEUROSCIENCES



L'animal comme un allié des personnes avec TSA : bénéfiques et mécanismes...  
Par Marine Grandgeorge, Manon Toutain, Nicolas Dollion

Voir l'article 

## Édito

Dans le fonctionnement du cerveau, les neurones, qui représentent la moitié des cellules, ont toujours eu la part belle alors que les cellules gliales, les cellules qui composent l'autre moitié, n'ont jamais bénéficié, au moins jusqu'à un passé récent, de la même considération. Et pourtant, ces cellules, cette « glue » qui n'en est pas vraiment une, sont indispensables au fonctionnement des neurones et à l'activité cérébrale.



PAR YVES TILLET ET JEREMY DANNA

Depuis les années 70, de nombreuses études consacrées à la glie ont été réalisées, montrant ainsi les nombreuses facettes et la complexité de son rôle. Le Dossier de ce numéro 67 se focalise sur deux grandes familles de cellules gliales, les astrocytes et les épendymocytes sur lesquels il y a déjà beaucoup à dire. Nous avons laissé de côté les oligodendrocytes, ces artisans de la myéline, auxquels le dossier du numéro 58 était pleinement consacré. Nous ne prétendons pas être exhaustif, un numéro entier n'y suffirait pas, mais nous avons retenu les domaines qui nous semblaient les plus représentatifs du rôle de ces cellules. A commencer par celui dans la transmission synaptique, un ménage à trois efficace et bien réussi au sein duquel les astrocytes renforcent l'efficacité des connexions entre les neurones. Vous verrez également comment les astrocytes régulent le métabolisme cérébral et l'expression des rythmes circadiens, mais aussi comment les épendymocytes, judicieusement situés à l'interface entre le système nerveux et le système vasculaire, interviennent dans la régulation du métabolisme de l'organisme entier. Vous découvrirez le rôle des *Olfactory Ensheathing Cells* (OEC) ou cellules olfactives engainantes, une catégorie spécifique d'astrocytes, dans le guidage des neurones pendant leur migration au cours du développement. Vous lirez également que les cellules gliales sont mises en cause dans différentes pathologies cérébrales, chez l'adulte et

au cours du développement notamment chez les prématurés. Les tumeurs les plus fréquentes du cerveau, les gliomes, sont issues de la prolifération anarchique de cellules gliales et vous découvrirez leur extraordinaire hétérogénéité et la complexité de leur interaction avec les neurones environnants. La plasticité fonctionnelle des cellules gliales est l'une de leurs propriétés intéressantes et vous découvrirez comment ces cellules peuvent être reprogrammées en neurones, suscitant de nouveaux espoirs pour remplacer les neurones détruits lors d'atteintes physiques ou dans les maladies neurodégénératives. Un dossier riche et passionnant, à lire sans attendre.

Comme d'habitude vous aurez la possibilité de voyager dans le temps avec l'article de Jean-Gaël Barbara d'Histoire des Neurosciences. Cette fois-ci le voyage est teinté de géopolitique et nous plonge au cœur des relations franco-russes autour des travaux de Pavlov, au début du 20<sup>e</sup> siècle. Vous découvrirez la place importante des chercheurs français dans ces échanges et dans l'émergence des neurosciences dans les années 60. Vous verrez comment les collaborations entre les scientifiques français et russes ont permis une certaine normalisation des relations entre les instituts de recherches des deux états. Un rôle de la science que nous avons peut-être trop tendance à sous-estimer à une époque où relations internationales sont de plus en

plus tendues. Une tranche d'histoire à méditer que nous vous recommandons.

De relations il en est question dans les Nouveautés en Neurosciences avec le rôle de la médiation animale dans certains troubles psychiatriques. D'abord considéré comme une curiosité, la médiation animale est maintenant un réel sujet d'étude et les applications cliniques commencent à voir le jour. Marine Grandgeorge nous explique le rôle de l'animal, un chien le plus souvent, chez les patients avec TSA, dont la présence va améliorer la confiance et l'estime de soi, et entraîner une diminution de l'anxiété et des symptômes dépressifs. Les premières analyses physiologiques montrent l'impact des interactions patient-animal sur les taux plasmatiques du cortisol, de la fréquence cardiaque. Marine Grandgeorge nous explique aussi que la médiation animale nous apporte également des éléments de compréhension du TSA : alors que la zone des yeux est systématiquement évitée par les patients atteint de TSA lors de l'exploration d'un visage humain, cette zone redevient systématiquement explorée dans le cas d'un visage animal. La médiation animale permettra peut-être ainsi d'améliorer la compréhension des différentes facettes des TSA.

Dans la Tribune Libre, Daniele Schön et ses collègues nous livrent leurs réflexions sur un sujet très actuel, la place des neurosciences face à la crise climatique. Ils nous expliquent que, même si la recherche scientifique est porteuse d'espoir pour combattre les dérèglements du climat, elle a aussi un impact non négligeable sur notre environnement, en raison notamment des techniques développées et de l'évolution des pratiques de la recherche. Ils font le parallèle entre la croissance économique, celle des taux de CO<sub>2</sub> atmosphérique et l'évolution du nombre de contrats de recherches et de publications. Cette tribune nous invite à porter un regard critique sur nos pratiques, à ne pas céder à la course technologique et à mieux appréhender nos problèmes de recherches par une approche multidisciplinaire, incluant l'anthropologie et la philosophie. Une tribune au cœur de l'actualité.

A lire également l'article de Simon Thorpe, lauréat de la Lecture Alfred Fessard 2024, à propos de neurosciences et d'intelligence artificielle ; il nous explique ce que peut apprendre l'intelligence artificielle de la manière dont le cerveau calcule afin d'être plus efficace, notamment en minimisant le nombre de calculs pour être moins énergivore. Un sujet d'actualité sur lequel nous aurons l'occasion de revenir.

Dans ce numéro également, François Tronche et Armelle Rancillac nous dressent le bilan de la dernière Semaine du Cerveau. Nous espérons que le succès de l'édition 2024 vous donnera envie de participer à la 27<sup>e</sup> édition du 10 au 16 mars 2025. Nous vous le recommandons, c'est une expérience enrichissante et gratifiante avec un public avide de connaître nos travaux. Rejoignez dès maintenant les comités d'organisation en pleine préparation.

Nous vous rappelons que l'année prochaine sera celle du colloque biennal NeuroFrance, et nous vous invitons à nous retrouver à Montpellier, du 14 au 16 mai, pour découvrir les dernières avancées de la recherche en neurosciences. Toutes les informations sont sur la page du [colloque](#). Venez nombreux !

Comme pour tous les numéros précédents, nous avons eu beaucoup de plaisir à réaliser cette Lettre, source d'échanges passionnants avec toutes celles et ceux que nous avons sollicités et nous espérons que vous en aurez tout autant à la lire. Nous vous rappelons que cette Lettre est aussi la vôtre et nous restons à l'écoute de vos commentaires et propositions. Nous terminerons en vous souhaitant de très belles fêtes de fin d'année et beaucoup de réussite dans vos projets, en neurosciences bien sûr, pour 2025.

Bonne lecture

# Le Pavlovisme dans les relations neuroscientifiques franco-russes : un siècle d'histoire

JEAN-GAËL BARBARA

*Sorbonne université, UPMC université Paris 06, institut de biologie Paris Seine (IBPS), Neuroscience Paris Seine, UMR CNRS 8246, Inserm 1130 & Sorbonne Paris Cité, Paris Diderot, Philosophie, Histoire, SPHERE, CNRS UMR7219.*

Les échanges neuroscientifiques entre l'Est et l'Ouest ont largement concerné le pavlovisme, en particulier dans les relations franco-russes. Cela tient au rôle qu'ont tenu les savants français dans son émergence à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et dans sa promotion – au bénéfice de l'essor des neurosciences dans les années 1960 –, en fonction des aléas et des contextes politiques tout au long du XX<sup>e</sup> siècle.



Figure 1. Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936)

## Introduction

Le pavlovisme constitue le principal mouvement scientifique, mais pas le seul<sup>1</sup>, au cœur des relations franco-russes, concernant à partir de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle la physiologie et la psychologie.

Le pavlovisme peut se définir comme l'ensemble des pratiques, des résultats, des conduites épistémologiques et des généralisations de l'école du physiologiste russe Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936), tel qu'il le définit lui-même dans sa *Huxley Lecture* (1).

Au XIX<sup>e</sup> siècle, précédemment aux travaux de Pavlov sur le conditionnement, l'école de Claude Bernard (1813-1878) avait permis des rencontres avec de nombreux visiteurs étrangers au Collège de France, dont des physiologistes russes, et notamment avec le physiologiste Ivan Sechenov (1829-1905). Ce dernier travailla sur un phénomène d'inhibition corticale chez la grenouille et définit un premier concept de réflexe dit « psychique ».

C'est dans cette tradition que s'enracinent les travaux sur le conditionnement de Pavlov, par une approche de physiologie expérimentale qui prend pour objet certains indices physiologiques, dans une perspective large de

psychologie objective<sup>2</sup>. Mais lorsque Pavlov se lança dans une telle étude de l'« activité nerveuse supérieure », il avait déjà achevé son grand œuvre sur les fonctions digestives pour lequel il reçut le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1904.

C'est en 1903 que Pavlov présenta pour la première fois son projet sur le conditionnement au congrès international de médecine de Madrid, lors de sa conférence intitulée « La psychologie et la psychopathologie expérimentales sur les animaux » (2). Pavlov y décrit la réaction des chiens anticipant une prise de nourriture par un facteur externe – nommée « condition » ou « propriété conditionnée » – comme un son. Il prônait l'étude du conditionnement par une psychologie physiologique objective renonçant à prendre pour explication tout état émotionnel interne de l'animal. En réalité, c'est aussi bien à partir des travaux de Pavlov sur les glandes digestives, qu'à partir de ses premières observations de conditionnement que des relations font progressivement se tisser avec d'autres approches expérimentales réalisées en France, à la suite de discussions théoriques antérieures sur le concept même de « réflexe psychique ».

<sup>1</sup> On peut également noter la réception en France des travaux sur les réflexes de Wladimir Bechterev (1857-1927), ou encore des travaux sur le contrôle nerveux des mouvements de l'école de Nikolai Bernstein (1896-1966).

<sup>2</sup> Sans prendre en compte les états mentaux subjectifs dans l'explication des données expérimentales.

## 1. Le modèle d'étude de réflexe psychique de Pavlov et ses liens avec la physiologie française du XIX<sup>e</sup> siècle

Le psychologue français Henri Piéron a souligné la filiation souvent remarquée et étudiée entre les travaux de Pavlov et ceux de Claude Bernard. Le lien entre ces travaux concerne l'étude de la sécrétion salivaire. En 1902, suite à ses travaux uniquement centrés sur la digestion, Pavlov avait travaillé sur les sécrétions psychiques des glandes sous-maxillaires. Or, le modèle de l'étude expérimentale de la salivation était un thème de recherche classique au XIX<sup>e</sup> siècle. Très tôt, en 1853, Claude Bernard y avait apporté des contributions originales, dans son mémoire sur les salives (3). En étudiant les glandes sous-maxillaires et sub-linguales, il avait acquis la certitude que leur sécrétion salivaire constituait une « réaction bien remarquable », parce qu'il s'agissait selon lui d'une « réaction automatique », pouvant être de nature « psychique » (4).

Ce premier concept de « réflexe psychique » fut ensuite précisé par le physiologiste français Charles Richet, dans son ouvrage sur les *Recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilité* (5). Pavlov a reconnu cette dette intellectuelle envers Richet et Setchenov, mais il conclut aussi que leurs idées n'étaient en réalité que des hypothèses, préparatoires à son travail expérimental.

Dans les premières expériences de réflexe psychique de Pavlov à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le réflexe n'était pas conditionné *expérimentalement*. C'est seulement au début des années 1900 que l'école de Pavlov met au point une telle méthode. Pour Pavlov un « réflexe non conditionné », comme par exemple un réflexe de salivation, est un réflexe n'associant aucune condition de l'environnement. *A contrario*, un « réflexe conditionné », naturellement ou expérimentalement, se définit par « le plus grand nombre de facteurs qui influencent les résultats d'une expérience psychique en comparaison d'une expérience physiologique » (2).

Lorsqu'un chien salivait au son d'une cloche, soit fortuit, soit provoqué expérimentalement juste avant la présentation de nourriture, Pavlov supposa qu'un tel réflexe conditionné impliquait nécessairement l'établissement d'un corrélat anatomique. Pour Pavlov il s'agissait nécessairement, dans la perspective des travaux de S. Ramón y Cajal, d'une nouvelle connexion nerveuse établie entre certains neurones corticaux. Cette liaison hypothétique était qualifiée de *temporaire*, parce que l'intensité de la réaction réflexe de salivation, conditionnée expérimentalement, et déclenchée par un son, était fonction du nombre de répétitions de l'entraînement et disparaissait avec le temps. En conséquence elle était supposée fragile et labile. Pavlov

entendait en étudier les lois d'établissement, sur le plan anatomique et sur le plan physiologique.

## 2. Recherches françaises contemporaines de celles de Pavlov sur les réflexes psychiques

En 1901, à Paris, un étudiant en physiologie, Lucien Malloizel (1879-1943), entamait une thèse en Sorbonne sous la direction du professeur, Albert Dastre (1844-1917), un élève de Claude Bernard (Figure 2). Son sujet était la sécrétion salivaire étudiée en tant que « réflexe psychique » (3). Malloizel la débuta en 1901 au moment même où paraissaient les leçons de Pavlov sur le travail des glandes digestives, dans lesquelles il avait mentionné les réflexes psychiques dans un chapitre spécifique (6).

Malloizel eut l'idée de reprendre ces travaux sur les conseils de Victor Henri, préparateur puis assistant au laboratoire de A. Dastre depuis 1898, en mettant au point une fistule permanente de la glande sous-maxillaire avec l'aide d'Albert Dastre.

Les expériences de Malloizel ne portèrent pas sur l'étude des conditionnements, mais sur des problèmes de physiologie digestive dans la perspective qui avait été

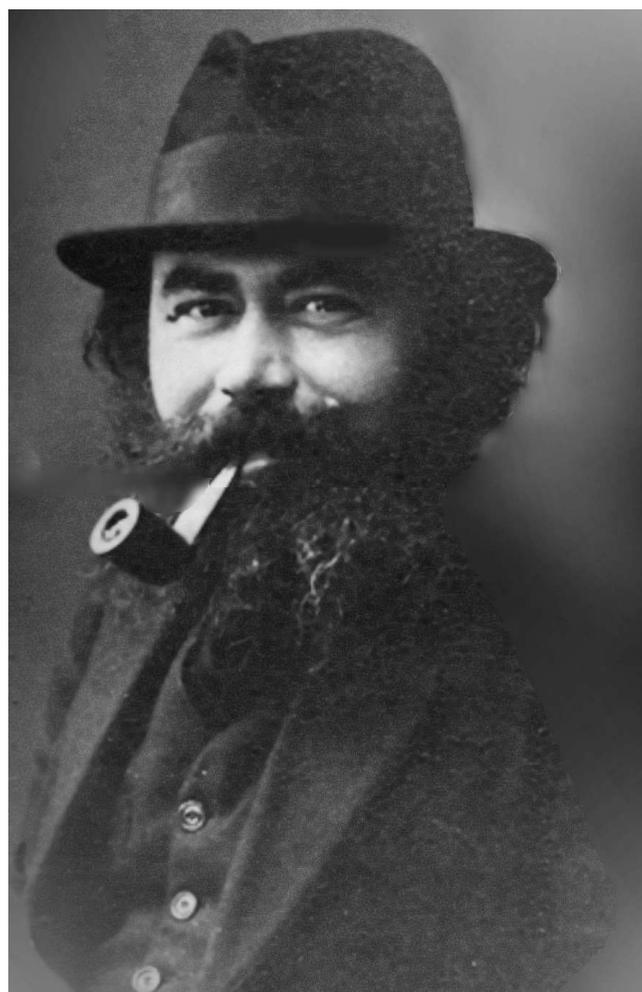


Figure 2. Lucien Malloizel (1879-1943)

celle de I.P. Pavlov. Il étudia ainsi la qualité et la quantité de la salive et en fit des analyses chimiques, enzymatiques (diastases), en fonction de divers excitants. Or, Malloizel s'occupa aussi des « excitants psychiques », c'est-à-dire des sensations pouvant déclencher la salivation chez l'animal.

Puis Victor Henri conseilla encore à Malloizel d'utiliser ses chiens à fistules permanentes pour faire des expériences de sections et de sutures de nerfs, comme d'autres qu'il avait lui-même réalisées. Ce fut au cours de ces travaux que Malloizel remarqua en 1902, comme Pavlov lui-même en 1898, que ses chiens réagissaient à des perceptions psychiques comme des sons par une sécrétion salivaire quantifiable (7).

Ce travail de Malloizel fut donc publié avant la première présentation du projet de Pavlov de 1903 (2). Malloizel y notait en passant que « le bruit de deux morceaux de sucre s'entrechoquant dans la poche de mon tablier provoque chez le même chien une sécrétion analogue à celle du sucre. Le nerf sensoriel excité est ici le nerf acoustique ; dans les autres cas c'était le nerf optique ou le nerf olfactif; mais toujours au réflexe sensoriel s'unit un acte psychique très net ».

À ce stade, Malloizel et Pavlov en étaient presque au même point au sujet des facteurs du conditionnement. Mais à partir de ce moment, alors que Pavlov lançait toute son école dans la grande aventure internationale du pavlovisme, plus modestement Malloizel, dans sa thèse de 1905, s'écarta de la perspective épistémologique pavlovienne. Il interpréta en effet ses résultats surtout en termes d'états mentaux, en parlant de salivation par « image auditive » ou « image visuelle », à l'opposé des recommandations de I.P. Pavlov, mais dans la perspective de la psychologie française.

Ainsi la perspective de Pavlov et celle du conditionnement telle qu'elle se manifesta en France se distancièrent rapidement dès leurs débuts. L'interprétation de Malloizel rencontra l'intérêt et l'appui des psychologues et physiologistes français. Le biologiste André Mayer (1875-1956) avait d'ailleurs déjà soutenu l'interprétation d'une salivation par « image auditive » ou « image visuelle » dans une étude sur le rôle des images dans les sécrétions, publiée avant la thèse de Malloizel (9) et faisant référence aux travaux de Pavlov décrits en 1903. Il s'agissait pour A. Mayer d'une « sécrétion psychique » reposant sur une « réaction glandulaire produite par une image sensorielle » inconsciente, dans laquelle la sensation déclenchant le réflexe était « très indirectement associée à l'excitant », comme dans le réflexe conditionné de I.P. Pavlov. Ce type de réflexe dépendait selon A. Mayer des centres cérébraux et de l'association d'un état de conscience à une « image excitatrice » (8).

### 3. Attrait croissant pour le pavlovisme en France et les nouvelles recherches des années 1930 et 1940

Le pavlovisme rencontra un certain succès en France. Le psychologue français Henri Piéron (1881-1964) avait pris conscience de l'importance des travaux de Pavlov (10, 11), à partir de la publication de sa *Huxley Lecture* dans *The Lancet* du 6 octobre 1906 (1). Il signala la *Huxley Lecture* dans la *Revue scientifique* du 24 novembre 1906. Il précisa en particulier que la technique de Pavlov était d'une utilité remarquable en psychologie, puisqu'elle avait déjà permis « d'établir que le Chien pouvait faire des discriminations auditives d'un quart de ton par une limitation progressive de l'action réflexogène de sons de plus en plus voisins en hauteur ». Cependant, plus tard, l'élève de Piéron, Alfred Fessard, lui reprocha de n'avoir pas davantage suscité de travaux expérimentaux de conditionnement.

Contrairement aux États-Unis où des psychologues entreprirent des expériences de conditionnement dans la mouvance béhavioriste, le pavlovisme se développa peu en France, surtout en raison de l'éclectisme des écoles de psychologie qui ne rejetaient pas l'idée que développa Malloizel d'une causalité des états mentaux sur les phénomènes psychologiques. Il s'ensuivit une distanciation progressive entre, d'une part, la physiologie et la psychologie françaises du conditionnement et, d'autre part, son étude classique telle qu'elle se poursuivait en URSS.

Cependant la France participa à la diffusion du pavlovisme dans les années 1930 et 1940, grâce à l'apport d'élèves de Pavlov venus travailler à Paris, alors que d'autres émigraient aux États-Unis, au Canada, ou au Japon. L'un des premiers arrivants à Paris fut le psychologue Wladimir Drabovitch (1885-1943) (Figures 3 et 4). Dès 1912, il commença des études dans le Laboratoire de Psychologie de la Sorbonne sous la direction de Pierre Janet (11). En 1926, il attira l'attention du physiologiste Louis Lapicque, élève de Dastre, sur la possibilité d'expliquer la formation des réflexes conditionnés par des mesures électrophysiologiques (mesures d'excitabilité ou de chronaxies).

Les travaux de Drabovitch, réalisés entre 1934 et 1937, reposent sur des mesures d'activités électriques corticales et de nerfs périphériques dans le mouvement volontaire du chien conditionné. Ses résultats sont les seuls cités dans l'*Annual Review of Physiology* de 1939 sur les réflexes conditionnés (12). Dans son ouvrage publié en 1943, *La Machine Nerveuse* (13), Lapicque commente, à propos de ces expériences, que Drabovitch parlait de mouvement « actif », comme un « acte dicté par le désir d'obtenir le résultat », selon une formulation qui lui paraissait bien infidèle à la pensée de Pavlov, mais qu'il ne blâmait pourtant pas ! Car Lapicque avait la prétention

d'appliquer son concept de chronaxie de subordination à l'ensemble de la psychologie. Sa collaboration avec Drabovitch aurait pu aboutir à un néo-pavlovisme, au moins attrayant, si les conceptions chronaxiques n'avaient pas prouvé leur inadéquation aux idées nouvelles de l'électrophysiologie, comme le démontra dans la même période l'école de Cambridge.



**Figure 3.** Wladimir Drabovitch (1885-1943) avec un chien de laboratoire à la Sorbonne. Remerciements à Sergei Drabowitch pour la photographie de son père et l'autorisation de la reproduire.

Au cours de la même période, un autre ancien membre du laboratoire de Lapicque, Alfred Fessard, découvrait au laboratoire de Physiologie des Sensations du Collège de France, dirigé par Henri Piéron, que la réaction d'arrêt<sup>3</sup> peut être conditionnée (14). C'est là une observation

<sup>3</sup> Il s'agit sur un plan électrophysiologique de la désynchronisation du rythme alpha ou de son arrêt. Ce rythme est le rythme normal de l'adulte éveillé au repos, les yeux fermés, sans pensée précise. Il s'arrête à l'ouverture des yeux, ou à la moindre attention focalisée dirigée vers la réalisation d'une tâche, comme un calcul simple.

<sup>4</sup> En histoire des sciences, le « lyssenkisme » désigne l'ensemble des théories défendues par Trofim Lyssenko (1898-

également faite et reproduite la même année aux États-Unis et pendant plus d'une décennie pour l'étude du mécanisme de désynchronisation d'un rythme lent.

Au cours des années 1940, c'est un autre élève de Pavlov qui expérimenta également au laboratoire de Physiologie des Sensations du Collège de France, non loin de Fessard, Nicolas Popov (1888–1954). Popov avait travaillé en Russie sur la désinhibition, l'extinction, les réflexes d'orientation spatiale, surtout chez le pigeon. À partir de 1944 (peut-être avant), il débuta des mesures électroencéphalographiques associées à l'établissement de réflexes conditionnés, qu'il dénommait réflexes « électrocorticaux ». Il suivit en réalité initialement les travaux du Russe Mikhail Nikolayevich Livanov (1907-1986) qui avait développé une technique d'électrodes corticales multiples sur le lapin, à l'Institut des Activités Nerveuses Supérieures et de Neurophysiologie de Moscou. Popov décrit des corrélats électroencéphalographiques de l'extinction, de différentes formes d'inhibition et de la désinhibition décrite par Zavadsky, sous la direction de Pavlov (15). Ses résultats électroencéphalographiques et d'ablations corticales furent dans l'ensemble en accord avec les conceptions pavloviennes.

La France représenta donc, du début du XX<sup>e</sup> siècle jusqu'à la fin des années 1940, un trait d'union finalement discret mais bien présent entre les physiologistes et psychologues d'URSS et ceux du monde occidental.

#### 4. La mutation du pavlovisme au cours des années 1950 en URSS, distanciation et réunification avec la neurophysiologie occidentale

Au cours des années 1950, comparé au lyssenkisme<sup>4</sup>, le pavlovisme représenta un second courant officiel de la biologie soviétique. Le contrôle par Staline du pavlovisme « orthodoxe » eut durant les années 1950 des répercussions tout aussi tragiques que celles ayant affecté la génétique en URSS, par l'exclusion de certains savants. Mais progressivement, et surtout à partir du moment où la plupart des neuroscientifiques évincés au cours de cette période furent réhabilités en 1955, un pavlovisme moins étroit put reflourir en s'intégrant à la neuroscience internationale par son adoption par la communauté des neurophysiologistes.

1976), notamment l'hérédité des caractères acquis. Ces théories donnèrent naissance à une nouvelle science, imposée par le régime stalinien, et fondée sur son idéologie. Elle est qualifiée de pseudoscience et donna lieu à une politique agricole. Le lyssenkisme retarda considérablement et pendant longtemps l'enseignement de la génétique classique en URSS.



**Figure 4.** L'école de Louis Lapicque vers 1935, avec Wladimir Drabovitch debout à droite en blouse blanche. Les trois personnes du milieu du premier rang sont Louis Lapicque et son épouse, Marcelle née de Hérédia, et à la gauche de Louis Lapicque, Henri Laugier. H. Laugier participera en 1936 à la création du Palais de la découverte et sera le premier directeur du CNRS en 1939. Remerciements pour la photographie et le droit de la reproduire à Sergei Drabowitch

C'est à partir de 1955 également que la France devient un nouveau lieu de rencontre neurophysiologique entre soviétiques et occidentaux. Des échanges scientifiques internationaux sont alors permis par le nouveau régime soviétique, dans un contexte politique d'apaisement et de rejet de l'hypothèse d'une guerre nucléaire. En 1954 déjà, l'Académie des Sciences d'URSS appelait à la reprise des échanges internationaux. C'est dans ce contexte que la France permet la rencontre entre neurophysiologistes soviétiques et occidentaux, initialement grâce à l'école de Marseille d'Henri Gastaut. Gastaut organise en 1955 un colloque international sur « l'activité électrique du cerveau en relation avec les phénomènes physiologiques ». Les actes de ce colloque furent publiés sous le titre « Conditionnement et réactivité en électroencéphalographie » (16).

Il s'agissait en fait du cinquième colloque de Marseille, le premier s'étant tenu en 1950, organisé par Gastaut pour le compte de la Réunion Européenne d'Information Électroencéphalographique, « au cours duquel, rapporte Robert Naquet, les mondes de l'Ouest et de l'Est avaient pu échanger, pour la première fois depuis longtemps, leurs points de vue sur le thème : « conditionnement et réactivité en EEG » » (17).

Une découverte du colloque de Marseille fut que la grande majorité des discussions concerna « l'aspect électroencéphalographique des activités conditionnées ». Ce thème se plaça progressivement sur le devant de la scène et il représentait un nouveau mariage entre l'activité nerveuse supérieure selon Pavlov et la neurophysiologie moderne. La journée de conclusion du colloque fut d'ailleurs entièrement consacrée à ce sujet. Tous ces événements eurent des suites en URSS, car en 1956 Gastaut fut invité par Vladimir Sergeevich Rusinov (1903-1995) et Georgiy D. Smirnov (1914-1973), présents au colloque de Marseille. Gastaut proposa au Secrétaire de l'Académie des Sciences d'URSS de tenir un prochain

colloque à Moscou. Ce fut selon l'expression de Robert Naquet le « colloque de Marseille à Moscou » qui se tint en octobre 1958 à la Maison des Scientifiques de Moscou, et au cours duquel verra le jour l'IBRO (*International Brain Research Organisation*), en grande part grâce à l'activité des chercheurs français. Le colloque eut un grand succès et Gastaut rassembla des fonds pour réaliser par la suite une enquête sur l'EEG, son intérêt dans l'étude de la personnalité et dans celle des fonctions sensori-motrices. Leurs résultats furent discutés l'année suivante à Paris, lors d'une réunion jointe de la Société Française de Psychologie et de la Société d'Électroencéphalographie de Langue Française.

La période 1955-1960 est donc une période charnière pour la neurophysiologie mondiale, pendant laquelle la France est au centre de la reprise des échanges entre l'URSS et le reste du monde. Cela prépare aussi de nouvelles évolutions au cours de la décennie suivante, au cours de laquelle les neurophysiologistes français redécouvrent non seulement le pavlovisme, mais aussi les travaux de Nicolas Bernstein (1896-1966) sur la physiologie et l'étude bio-mécanique du mouvement chez l'homme et ceux de Jerzy Konorski (1903-1973) sur le conditionnement opérant, notamment dans le contexte de l'Institut de Neurophysiologie et Psychophysiologie de Marseille.

Au cours de cette période, la France assiste donc à la réunion des neurophysiologistes d'Est et d'Ouest qui prennent pleinement conscience de la richesse de la science soviétique, et du pavlovisme en particulier, qu'ils prennent mieux en compte grâce à de nouvelles collaborations, notamment dans les domaines des sciences cognitives appelés à de grands développements. Les relations franco-russes en neurosciences ont donc toujours suscité beaucoup d'échanges et de passion, depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, jusqu'aux années 1970, en passant par le début de la guerre froide.

## Conclusion

L'étude du pavlovisme dans les relations franco-russes montre ainsi certains paradoxes entre une filiation, une distanciation scientifique initiale qui s'est approfondie entre l'Est et l'Ouest, puis une réunification des champs de recherches impliqués (18, 19).

On ne peut qu'insister sur le fait que la reprise du dialogue des années 1950 s'est manifestée dans un champ scientifique redevenu autonome, d'abord à l'initiative des Occidentaux, en particulier grâce à la position particulière de la France qui conserve son indépendance dans les relations Est-Ouest, puis grâce aux anciennes relations scientifiques internationales, et surtout avec les anciens dissidents de la session Pavlov qui représentaient les chercheurs soviétiques les plus proches de leurs collègues occidentaux.

Cette leçon mérite d'être répétée pour soutenir les relations scientifiques collaboratives avec des chercheurs russes. Ces relations scientifiques seront celles qui permettront de les renouer de manière à nouveau institutionnelle, dans un monde interdépendant, certes en tension, mais qui devrait être à même de surmonter au long-terme une multiplication de conflits, dans un contexte où les neurosciences prennent un essor de plus en plus considérable y compris en Russie et en Chine.

[jean-gael.barbara@sorbonne-universite.fr](mailto:jean-gael.barbara@sorbonne-universite.fr)

## Références

- (1) I. P. Pavlov (1906) Huxley Lecture, *The Lancet*, 911-915.
- (2) I.P. Pavlov (1904) « La psychologie et la psychopathologie expérimentales sur les animaux », in XIVe Congrès International de Médecine, Madrid 23-30 avril 1903, Volume général, publié par M. le Docteur Angel Fernández-Caro, secrétaire général du congrès, Madrid, J. Sastre y Ca.
- (3) L. Malloize (1905) Étude de la sécrétion salivaire réflexe, expériences chez le chien par la méthode des fistules permanentes, Saint-Amand-Montrond (Cher), A. Bussière,
- (4) C. Bernard (1878) *La science expérimentale*.

- (5) Ch. Richet (1877) *Recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilité*. Paris, Masson.
- (6) I. P. Pavlov (1901) *Le travail des glandes digestives*, Paris, Masson
- (7) L. Malloize (1902) La salive psychique de la glande sous-maxillaire peut être liquide ou visqueuse suivant l'excitant, *CR Soc Biol*, 761-762.
- (8) A. Mayer (1904) Influence des images sur les sécrétions d'après les travaux récents des Physiologistes, *Journal de psychologie normale et pathologique*, Pierre Janet, Georges Dumas (dir.), 255-264.
- (9) H. Piéron (1958) « Conditionnement et psychologie » in *Le conditionnement et l'apprentissage* (symposium de l'Association de psychologie scientifique de langue française). Paris, PUF, p. 3-14.
- (10) H. Piéron (1958) *De l'actinie à l'Homme*, Paris, PUF, p. 238.
- (11) H. Piéron & W. Drabovitch (1940) *Chroniques. L'année psychologique*, n°41-42, 667.
- (12) E.R. Hilgard & CP Stone (1939) The conditioned reflex. *Annu Rev Physiol*, 1939, 1, 471-502.
- (13) L. Lapicque (1943) *La machine nerveuse*. Paris, Flammarion, 1943.
- (14) G. Durup & A. Fessard (1936) L'électroencéphalogramme de l'Homme. Observations psycho-physiologiques relatives à l'action des stimuli visuels et auditifs. *L'Année psychologique*, 36, 1-32, p. 23.
- (15) NA Popov (1946) *L'Année Psychologique*, 47, 97-127, p 106.
- (16) H. Fishgold & H. Gastaut (1955) The fifth colloquium of Mar-seilles., *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Supplément N° 6.
- (17) R. Naquet (1996) Hommage à Henri Gastaut (1915–1995). *Neurophysiologie Clinique*, 26, 170-176.
- (18) J.G. Barbara (2024) "The introduction of Pavlovism in France, its isolation in the USSR and the return of scientific exchanges between France and the USSR between the wars and in the immediate post-war period", *Istoriko-Biologicheskie Issledovaniya*, 15, 2024, 61-82.
- (19) J.G. Barbara (2024) Distanciation scientifique, rapprochements et coopération autour du pavlovisme entre la France et l'URSS pendant la guerre froide, in *Les sciences en guerre froide (1946-1991) – France – Union Soviétique et pays de l'Est – Volume 2, Articles*, Presses universitaires Rhin & Danube.

## Bibliographie

- J.G. Barbara, I. Sirotkina, J.C. Dupont, (éds.), *History of the neurosciences in France and Russia*, Paris, Hermann, 2011.
- J.G. Barbara, J.C. Dupont, E. Kolchinsky, M. Loskutova, *Russian-French Links in Biology and Medicine*, Saint-Pétersbourg, Nestor-Historia, 2012.
- J.C. Dupont, J.G. Barbara, M. Loskutova, E. Kolchinsky (éds.), *Biologie et médecine en France et en Russie*, *Biology and medicine in France and Russia*, Paris, Hermann, 2016.

# Le point sur les cellules gliales et leurs perspectives prometteuses.

Par Carine Cléren, Bénédicte Dehouck et Yves Tillet

La glie, étymologiquement « gluant », longtemps réduite à un rôle de soutien, était considérée comme le tissu d'emballage, la « colle » des neurones. Le ratio cellules gliales/neurones est proche de 1 dans le cerveau humain et l'on sait maintenant que les cellules gliales sont essentielles au fonctionnement des neurones, intervenant ainsi dans de nombreuses régulations.



Dans ce dossier nous faisons le point sur les diverses fonctions de différentes cellules gliales en conditions physiologiques et pathologiques. Nous n'avons pas traité des oligodendrocytes ni de la myéline, déjà abordés dans le numéro 58 de la Lettre.

La première partie de ce dossier est consacrée aux rôles physiologiques des cellules gliales.

Les astrocytes sont indispensables au bon fonctionnement de la synapse. Ainsi Sarah Mountadem et Aude Panatier soulignent le rôle prépondérant du prolongement astrocytaire pérисynaptique dans la synapse tripartite régulant l'efficacité de la transmission synaptique ainsi que l'excitabilité neuronale, par le biais de gliotransmetteurs d'origine glycolytique. Produit par les astrocytes, le lactate est le substrat énergétique privilégié des neurones. Luc Pellerin, Anne-Karine Bouzier-Sore et Sarah Geller expliquent comment son rôle ne se limiterait pas à la fourniture d'énergie via la navette lactate astrocyte-neurone, et il aurait un rôle pléiotrope dans le cerveau (apprentissage, interactions sociales...). Marie-Paule Felder-Schmittbuhl décrit le rôle crucial des astrocytes dans le fonctionnement de la principale horloge biologique située dans l'hypothalamus, et celui des cellules gliales de Müller dans la rythmicité du premier oscillateur secondaire que constitue la rétine. L'ensemble contribuant aux grandes fonctions régulées par le cerveau (sommeil, humeur, métabolisme énergétique...). L'épendyme de l'hypothalamus joue un rôle clef dans la régulation

centrale de la balance énergétique. Fanny Langlet nous décrit les mécanismes mis en jeu via deux types de cellules gliales idéalement situés à l'interface entre le liquide céphalorachidien, le tissu nerveux et la circulation sanguine : les cellules épendymaires cuboïdales et les tanocytes. Ces derniers étant pourvus d'une grande plasticité fonctionnelle. Les cellules olfactives engainantes sont un autre type de cellules gliales, propre au système olfactif principal et accessoire, elles possèdent une capacité unique à interagir avec les astrocytes. Sarah Geller nous explique comment, au sein de l'épithélium olfactif et voméronasal, ces cellules sont facilement accessibles et pourraient être utilisées pour de potentielles thérapies. En effet, elles présentent une grande hétérogénéité antigénique et fonctionnelle leur permettant d'assurer des rôles allant de la régulation de la neurogenèse et de la croissance axonale en lien avec la mise en place de l'axe gonadotrope, à la régénération et à la réparation axonale chez l'adulte.

La seconde partie de ce dossier est consacrée à l'implication des cellules gliales dans des processus pathologiques.

La microglie est impliquée dans l'encéphalopathie du prématuré, lésions cérébrales qui touchent un tiers des enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée et qui, dans 40% des cas, sont liées à une inflammation maternelle. Juliette Van Steenwinckel explique comment dans ce contexte, la microglie pro-

inflammatoire participe aux lésions de la substance blanche et se désengage de ses fonctions développementales. Les recherches actuelles sur la modulation de la réactivité microgliale via des thérapies immunomodulatrices ciblées impliquant des microARN est présentée comme une perspective prometteuse aussi bien pour la prévention que pour le traitement des lésions de la substance blanche. Les astrocytes ont la capacité à détecter rapidement une gamme extrêmement large de stimuli témoignant d'une situation pathologique et d'y réagir de façon spécifique. Carole Escartin explique ainsi comment leur rôle peut varier en fonction du stade de la maladie, de la région cérébrale affectée et des facteurs environnementaux. Les astrocytes présentent alors une hétérogénéité moléculaire et fonctionnelle, et leur réponse à un même stimulus pourra être divergente selon les situations. Cette plasticité laisse imaginer des stratégies thérapeutiques ciblées visant à forcer les astrocytes à adopter un profil fonctionnel protecteur. Les cellules gliales peuvent également être à l'origine de tumeurs, et Emmanuelle Huillard explique comment la dérégulation de leur développement aboutit à la formation de gliomes, des tumeurs complexes de natures très variées, souvent graves. Les cellules tumorales interagissent avec de multiples types cellulaires dans un environnement globalement immunosuppresseur, favorable pour la tumeur. De plus, le degré de plasticité extrême des cellules tumorales explique la résistance notoire de ces tumeurs aux traitements. Des travaux actuels décrivant des interactions entre cellules tumorales et neurones apportent des clés de compréhension. Enfin, Marie D'Orange et Christophe Heinrich aborde les espoirs suscités par des démonstrations de l'impact thérapeutique de la reprogrammation directe (sans passer par l'état pluripotent) de cellules gliales en neurones « induits » dans des modèles animaux précliniques de pathologies cérébrales. Cet outil pourra-t-il permettre de palier le défaut de régénérescence cérébrale chez l'humain ?

Nous espérons que la lecture de ce dossier vous permettra d'avoir une vision très étendue des fonctions diverses réalisées par les cellules gliales, en conditions physiologique et pathologique, toujours en interaction étroite avec leur environnement.

Pour poursuivre cette lecture et tout connaître des recherches sur les cellules gliales et des équipes impliquées, sachez qu'il existe un « FRENCH GLIAL CELL CLUB », voir encadré ci-dessous.

Nous vous souhaitons une excellente lecture !

### **Le Club des Cellules Gliales** (par Carole Escartin)

Au début des années 90, alors que la majorité des chercheurs se concentraient sur les neurones, un groupe de scientifiques étudiant les cellules gliales a réalisé que les neurones auraient été bien seuls sans leurs interactions avec ces cellules au sein du système nerveux. Pour encourager la recherche et la diffusion des connaissances sur ces cellules, la communauté de recherche française a décidé de se constituer en réseau et a lancé le Club Français des Cellules Gliales, une association reconnue d'intérêt général. Ce Club est aussi affilié à la Société des Neurosciences.

L'objectif du Club est de rassembler la communauté des chercheurs et étudiants travaillant sur tous les types de cellules gliales (astrocytes, microglies, oligodendrocytes, cellules de Schwann, tanyocytes...), dans le système nerveux central et périphérique. Chaque année, le Club organise des événements scientifiques et sociaux. Son objectif est de promouvoir les collaborations au sein de la communauté scientifique travaillant sur les cellules gliales, tout en encourageant des interactions interdisciplinaires au-delà de ce domaine. L'une de ses priorités est d'aider les jeunes membres à assister et à participer activement à des conférences en présentant leurs recherches. Pour ce faire, plusieurs bourses de voyage ou prix sont accordés chaque année. Enfin, le Club a pour objectif de sensibiliser le grand public aux cellules gliales et participe à diverses actions dont la Semaine du Cerveau.

Notre club communique ses actions auprès de plus de 500 chercheurs et étudiants et a rassemblé plus de 150 personnes lors de son dernier colloque organisé en Octobre 2024.

N'hésitez pas à rejoindre cette communauté dynamique et à suivre nos activités ici :

<https://frenchglialcellclub.fr/>

[@glialclub.bsky.social](https://www.linkedin.com/company/frenchglialcellclub)

# L'astrocyte, un partenaire intime des neurones au cours de la transmission synaptique.

SARAH MOUNTADEM, AUDE PANATIER

*Univ. Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, F-33000 Bordeaux, France*

## Introduction

Il a été évalué que dans le cerveau humain le nombre total de cellules non neuronales comprenant les cellules gliales et endothéliales et le nombre total de cellules neuronales était équivalent. Ce ratio de 1:1 peut cependant varier selon les régions du cerveau. Bien que les cellules gliales n'aient pas la capacité de générer des potentiels d'action, des données obtenues ces 30 dernières années indiquent que ces cellules ont de nombreuses capacités leur conférant des rôles clés dans la communication cérébrale.

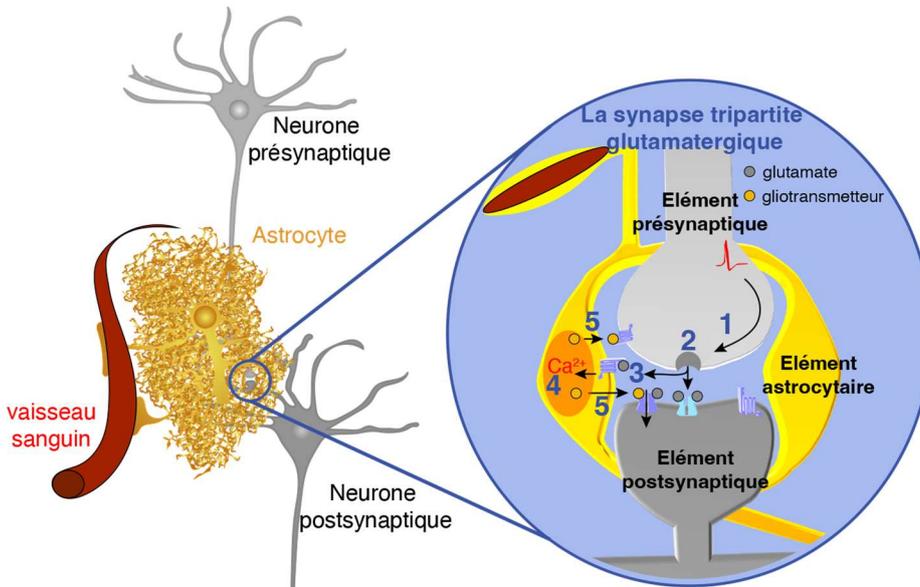
Dans cet article, nous allons présenter certaines des fonctions des astrocytes, cellules constituant un sous-type de cellules gliales. Ces cellules sont idéalement positionnées entre les vaisseaux et les synapses, jouant un rôle clé dans la régulation de la transmission synaptique. Bien, que cet article soit consacré aux astrocytes, il est indispensable de noter que les neurones et les astrocytes ne sont pas seuls et que leurs interactions/communication/partenariat peut dépendre également de la présence, dans leur environnement, des autres cellules gliales comme les cellules microgliales, les oligodendrocytes, ou encore les cellules précurseurs des oligodendrocytes.

## La synapse tripartite, les grands principes

En accord avec la vision la plus classique, les synapses chimiques sont constituées de deux éléments neuronaux : l'élément présynaptique, spécialisé dans la libération de neurotransmetteurs et l'élément postsynaptique, spécialisé dans la réception de ce message chimique. Alors que cette organisation « bipartite » est à la base de

la communication dans le système nerveux central, un troisième élément, le prolongement astrocytaire, généralement nommé prolongement astrocytaire pérисynaptique, localisé en apposition étroite avec les deux éléments neuronaux de la synapse (1), doit désormais être pris en considération si nous voulons mieux comprendre le fonctionnement de la transmission synaptique.

Dans les années 90, le rôle des astrocytes et des cellules de Schwann pérисynaptiques non myélinisantes, présentes respectivement dans le système nerveux central et périphérique au niveau de la jonction neuromusculaire, a été mis en évidence par plusieurs groupes. De ces études est né le concept de synapse tripartite selon lequel les astrocytes sont des éléments fonctionnels des synapses (2). Ces 30 dernières années, la vision de la synapse tripartite initialement constituée des deux éléments neuronaux de la synapse et de l'astrocyte s'est affinée avec l'apparition du prolongement astrocytaire pérисynaptique comme troisième élément. Au cours de la transmission synaptique, les astrocytes, au niveau de leurs prolongements, recapturent les ions comme le K<sup>+</sup>, les neurotransmetteurs comme le glutamate et détectent également les neurotransmetteurs libérés via des récepteurs exprimés à leur surface (Figure 1, point 3). L'activation de ses pompes, canaux, transporteurs ou récepteurs est un signal pour l'astrocyte qui va intégrer l'information depuis la synapse unique. L'activation des récepteurs, mais aussi des transporteurs conduit notamment à une augmentation de calcium dans la cellule (Figure 1, point 4). En retour, l'astrocyte libère des substances actives nommées gliotransmetteurs par analogie aux neurotransmetteurs (Figure 1, point 5). La liaison de ces gliotransmetteurs sur des récepteurs



**Figure 1.** Schéma de la synapse tripartite glutamatergique, avec un focus sur la gliotransmission. Suite à l'arrivée d'un potentiel d'action (1), le glutamate libéré dans la fente synaptique (2) active des récepteurs post-synaptiques et astrocytaires (3). À l'échelle de l'élément astrocytaire cela conduit à une augmentation de  $Ca^{2+}$  (4) et à la libération subséquente de gliotransmetteurs (5).

présynaptiques ou postsynaptiques permet ainsi à l'astrocyte de réguler en retour l'efficacité de la transmission synaptique ainsi que l'excitabilité neuronale. Différents gliotransmetteurs ont été identifiés comme par exemple les purines, le glutamate, la D-sérine, la taurine et le GABA. De plus, bien qu'encore discutées, différentes voies de libération des gliotransmetteurs ont été proposées comme par exemple la libération via la fusion de vésicules à la membrane, l'ouverture des hémicanaux, ou encore par inversion de transporteurs.

### L'astrocyte, une morphologie complexe

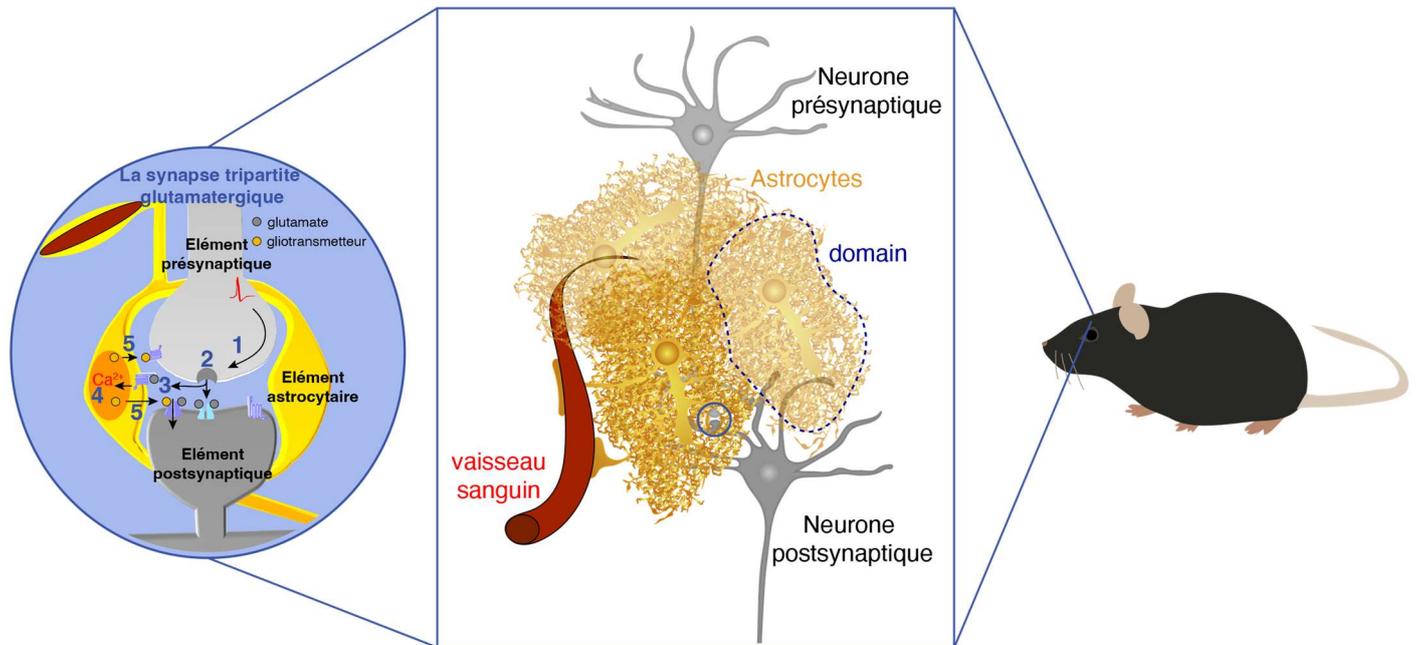
Les astrocytes ne sont pas en interaction étroite avec une seule synapse, mais plutôt avec une population de synapses voisines appartenant à de nombreux neurones. Les astrocytes protoplasmiques, par opposition aux astrocytes fibreux présents dans la substance blanche, sont caractérisés par une morphologie dite « spongiforme », qui peut varier selon l'âge et les régions. Du corps cellulaire émanent un à plusieurs prolongements principaux trapus, d'où émerge une arborescence complexe de prolongements spongiformes qui sont en apposition étroite avec les éléments neuronaux des synapses. De plus, chaque astrocyte étend probablement au moins un prolongement, appelé pied astrocytaire ou prolongement astrocytaire périvasculaire, en apposition étroite avec les vaisseaux sanguins, conférant à l'astrocyte des fonctions diverses, dont certaines restent encore à être identifiées.

Une particularité des astrocytes est que chacun occupe un territoire qui lui est propre, territoire que l'on appelle « domaine » (Figure 2) (3). De ce fait, il a été évalué chez le rongeur que chaque astrocyte, dans l'hippocampe par exemple, était en apposition étroite avec plus de 100 000 synapses dont les éléments post-synaptiques appartiennent à de nombreux neurones. Ces 100 000

synapses voisines sont donc potentiellement régulées par un même astrocyte, et ce très certainement en fonction de l'intensité et du pattern d'activité synaptique. De plus, et ce de manière beaucoup plus intéressante, les astrocytes ne sont pas isolés, mais couplés les uns aux autres par des jonctions communicantes constituées de deux connexons/hémicanaux formés chacun de 6 connexines, les connexines 30 et 43, permettant aux astrocytes de former un réseau appelé syncytium et donc de communiquer. Ce réseau associé à la complexité morphologique des astrocytes, conférerait à ces cellules gliales de nombreuses fonctions indispensables au bon fonctionnement des synapses, et aux fonctions cognitives (4-6).

### De la synapse tripartite aux fonctions cognitives

Ainsi, les astrocytes régulent l'excitabilité neuronale et l'efficacité de la transmission synaptique via des mécanismes pré- (ex. modification de la probabilité de libération) ou post-synaptiques (ex. modification de l'activité des récepteurs) et ce dans de nombreuses structures du cerveau. Dans l'hippocampe, une région du cerveau impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémoire, ces cellules gliales régulent l'efficacité de la transmission synaptique excitatrice glutamatergique au cours d'un large éventail d'activités synaptiques depuis la synapse unique (7) jusqu'à des activités beaucoup plus intenses impliquant le réseau neuronal. Par exemple, au niveau des synapses entre les régions CA3 et CA1 de l'hippocampe, en libérant la D-sérine dans la fente synaptique, les astrocytes contrôlent l'activité des récepteurs synaptiques glutamatergiques de type NMDA et en conséquence, l'induction de la plasticité synaptique à long terme (8-11) et la mémoire (9-11). En effet, pour être activés, les récepteurs NMDA classiques constitués de deux sous-unité GluN1 et deux sous-unités GluN2



**Figure 2 - Régulation astrocytaire : de la synapse au réseau astrocytaire, pour mieux comprendre les bases cellulaires des fonctions cognitives.**

*L'astrocyte participe activement aux fonctions cognitives, comme la mémoire, en régulant la transmission synaptique depuis la synapse unique (à gauche) jusqu'aux 100 000 synapses dans son domaine et au-delà via le réseau astrocytaire (au centre).*

requièrent la présence du glutamate et d'un co-agoniste, qui est soit la glycine soit la D-sérine. Au niveau des synapses excitatrices entre les régions CA3 et CA1, il s'agit de la D-sérine. La disponibilité en D-sérine d'origine astrocytaire est étroitement liée 1) à l'activité calcique astrocytaire, 2) à l'activation des récepteurs aux endocannabinoïdes de types 1 et 3) au flux glycolytique. En effet, une fois le glucose recapté par l'astrocyte, il subit une série de transformations qui conduit notamment à la production de la L-sérine, le précurseur de la D-sérine (9-11). Un changement du flux glycolytique aura donc des répercussions sur les fonctions des récepteurs NMDA (10-11).

Dès lors, pour mieux comprendre l'implication des astrocytes dans les fonctions cognitives il est indispensable de porter son attention sur la manière dont l'astrocyte régule la communication neuronale depuis la synapse unique, jusqu'aux 100 000 synapses dans son domaine et enfin jusqu'au syncytium auquel il appartient (Figure 2).

## Conclusion

Pour finir, comme indiqué au début de l'introduction, les astrocytes sont idéalement positionnés entre les vaisseaux et les synapses. Les gliotransmetteurs ayant pour la plupart une origine glycolytique, il est donc indispensable de ne pas dissocier le rôle des astrocytes

dans la régulation de la transmission synaptique et le métabolisme cérébral, deux fonctions astrocytaires intimement liées (12). Mais attention, les neurones et les astrocytes ne sont pas seuls, les autres classes de cellules gliales comme les cellules microgliales et les oligodendrocytes jouent également un rôle crucial dans la communication neuronale notamment.

sarah.moutadem@inserm.fr

aude.panatier@inserm.fr

## Références

- (1) Ventura R & Harris KM (1999) J Neurosci 19(16):6897-906.
- (2) Araque A et al. (1999) Can J Physiol Pharmacol 77, 699-706.
- (3) Bushong EA et al. (2002) J Neurosci 22, 183-192.
- (4) Giaume C et al., (2021). Physiol Rev 101(1):93-145.
- (5) Mazaud D et al., (2021). Glia 69(11):2527-2545.
- (6) Murphy-Royal C et al. (2023) Nat Neurosci 26(11):1848-1856
- (7) Panatier A et al. (2011). Cell 146(5):785-98.
- (8) Henneberger C. et al. (2010). Nature 463, 232-236.
- (9) Robin L.M., et al. (2018). Neuron 98, 935-944 e935.
- (10) Le Douce J et al. (2020). Cell Metab 31(3):503-517.e8.
- (11) Fernández-Moncada I et al. (2024) Nat Commun 15(1):6842.
- (12) Bonvento G & Bolanos J (2021) Cell Metab 3(8):1546-1564.

# L'astrocyte comme source de lactate intracérébrale : Comment énergiser, réguler et protéger ses neurones

LUC PELLERIN<sup>1</sup>, ANNE-KARINE BOUZIER-SORE<sup>2</sup>, SARAH GELLER<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Ischémie Reperfusion, Métabolisme et Inflammation Stérile en Transplantation, Unité 1313 INSERM, Université de Poitiers et CHU de Poitiers*  0000-0002-1016-1970

<sup>2</sup> *Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques (CRMSB) Université de Bordeaux, CNRS, CRMSB, UMR 5536,*  0000-0002-3470-0940

<sup>3</sup> *Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland*

## Les besoins énergétiques cérébraux

Le cerveau humain, bien qu'il ne représente que 2% du poids corporel total, utilise à lui seul 20 à 25% de l'énergie consommée par un individu au repos. Ces besoins énergétiques élevés ont vraisemblablement imposé des contraintes au développement cérébral, nécessitant des adaptations métaboliques périphériques pour permettre l'évolution de la taille et de la complexité du cerveau humain, comparativement aux autres primates.

Alors que le ratio cellules gliales/neurones est proche de 1 dans le cerveau humain, les neurones (responsables de l'activité électrique) consomment 70 à 80 % de l'énergie totale du cerveau, tandis que les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et microglies) utilisent le reste. Chez l'adulte, le glucose est la principale source d'énergie du système nerveux central. Toutefois, dans certaines conditions, d'autres substrats énergétiques, comme les corps cétoniques ou les lipides, peuvent être utilisés, notamment lors du développement cérébral ou durant les périodes de jeûne prolongé chez l'adulte.

En raison de ses besoins métaboliques élevés et de ses réserves énergétiques très limitées, le cerveau requiert un apport constant de nutriments en provenance du sang. Les astrocytes, dont certains prolongements cellulaires appelés « pieds » sont en contact direct avec les capillaires, jouent un rôle clé dans l'absorption des nutriments dès leur arrivée dans le parenchyme cérébral, en particulier le glucose. Le glucose cérébral produit de l'énergie principalement sous forme d'ATP via son oxydation par le biais de la glycolyse, du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative. Historiquement, l'oxydation du glucose a été considérée comme la

principale voie métabolique fournissant l'énergie cérébrale. Cependant, il a été montré que la consommation cérébrale de glucose est plus élevée qu'attendu comparativement à la consommation d'oxygène, notamment lors d'une activation neuronale (1). Ces observations ont conduit à l'hypothèse de l'existence d'une glycolyse aérobie centrale, impliquant un métabolisme du glucose plus complexe et adapté aux besoins dynamiques du cerveau.

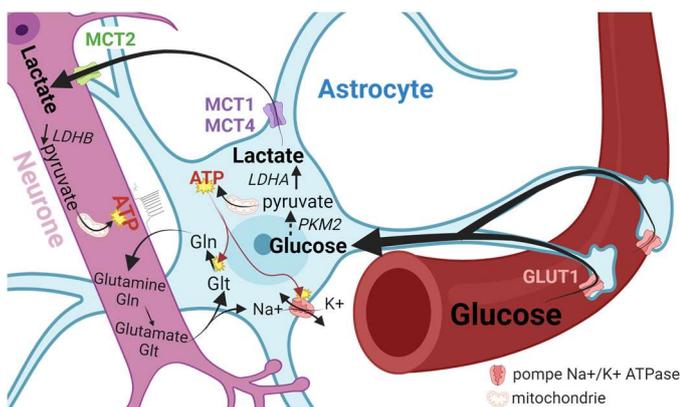
## Le lactate astrocytaire : un substrat énergétique clé pour les neurones

La capacité des cellules à produire du lactate à partir de glucose en présence d'oxygène, décrite pour la première fois dans les années 1920 dans les cellules cancéreuses par Otto Warburg, est un phénomène appelé glycolyse aérobie ou « effet Warburg ». Depuis, cette voie métabolique a été observée dans des conditions physiologiques, notamment dans les cellules en prolifération, et les astrocytes. En 1994, Luc Pellerin et Pierre Magistretti ont montré que le glutamate, neurotransmetteur excitateur capté par les astrocytes, stimule l'absorption de glucose, la glycolyse et la libération de lactate par ces cellules (2). Ainsi, l'hypothèse de « la navette lactate astrocyte-neurone » (ANLS) postule que l'activité neuronale favorise la production de lactate par les astrocytes à partir du glucose sanguin, lactate qui serait ensuite utilisé par les neurones comme source d'énergie (Figure 1). La mise en évidence de la présence des principaux acteurs de la glycolyse aérobie, tels que les transporteurs au glucose GLUT1 (pour GLUcose Transporter 1) et au lactate MCT1 et MCT4

(pour MonoCarboxylate Transporter 1 et 4), ainsi que les enzymes PKM2 (Protein Kinase M2 ; qui convertit les phosphoénolpyruvates en pyruvate) et LDH-A (Lactate DeHydrogenase-A ; qui transforme le pyruvate en lactate) dans les astrocytes, premiers capteurs de glucose au niveau cérébral, est venue par la suite soutenir cette hypothèse.

Aujourd'hui, il est établi que les neurones dépendent essentiellement du métabolisme oxydatif pour leur énergie, tandis que les astrocytes possèdent une forte capacité glycolytique. En consommant du glucose et du NAD<sup>+</sup>, les astrocytes produisent de l'ATP, du pyruvate et du NADH. La réduction du pyruvate en lactate leur permet de régénérer le NAD<sup>+</sup>, maintenant ainsi un flux glycolytique constant. Ce lactate est ensuite transporté vers les neurones, où il est réoxydé en pyruvate par la LDH-B, alimentant le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire pour la production d'ATP (Figure 1). Un nombre croissant de données indique que le lactate, plutôt que le glucose, est le substrat énergétique privilégié des neurones, jouant un rôle central dans le soutien de la transmission synaptique. Depuis la proposition initiale de l'ANLS, il a été découvert que d'autres sous-produits de la transmission excitatrice, tels que le K<sup>+</sup> et le NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, stimulent également l'absorption de glucose et la libération de lactate par les astrocytes (3), en plus du glutamate.

Le lactate ne se limiterait toutefois pas à un rôle énergétique, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, il est également proposé qu'il intervienne dans la modulation de l'activité neuronale.



**Figure 1 : La navette lactate astrocyte-neurone (ANLS).** GLUT1 : Glucose transporter 1, MCT : MonoCarboxylate Transporter, LDHA : Lactate dehydrogenase isoform A or B, PKM2 : Pyruvate Kinase M2. Created in BioRender.

## Le lactate, un régulateur essentiel de l'activité neuronale

Le lactate, libéré par les astrocytes, joue un rôle crucial dans la régulation de l'activité neuronale par le biais de

divers transporteurs, récepteurs et canaux. D'une part, en activant le récepteur GPR81 (G protéine récepteur 81), il réduit l'excitabilité neuronale en modulant des voies de transduction pré- et post-synaptiques. D'autre part, lorsqu'il est capté et métabolisé, le lactate stimule l'activité neuronale en modulant l'activité des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) via un effet sur le potentiel redox (ratio NAD/NADH). De plus, le lactate peut modifier l'activité neuronale via une modulation du ratio ADP/ATP, qui contrôle les canaux potassiques ATP-sensibles (KATP), qui dépendent du contexte métabolique, du volume cellulaire ainsi que du niveau d'activité neuronale (4).

Au cours de ces dernières décennies, le lactate est donc apparu comme une molécule signal qui régule de multiples fonctions cérébrales au-delà de son rôle énergétique. Il intervient notamment dans l'apprentissage, la mémoire, la régulation de l'humeur, les interactions sociales, le sommeil, ainsi que dans le contrôle de la glycémie et de la prise alimentaire. Le lactate jouerait ainsi un rôle pléiotrope dans le cerveau (5) (Figure 2).

L'échange de lactate entre les astrocytes et les neurones est fondamental pour les mécanismes de couplage neurométaboliques et neurovasculaires, qui sous-tendent la détection de l'activation cérébrale par certaines techniques d'imagerie fonctionnelle (e.g. Imagerie de Résonance Magnétique fonctionnelle, Tomographie à Emission de Positons). Cette coopération métabolique est nécessaire pour maintenir les performances comportementales basées sur l'activation corticale, soutenue par les transporteurs aux monocarboxylates astrocytaires MCT1 et 4, et MCT2 neuronaux (6). La navette lactate est également cruciale pour la formation de la mémoire à long terme au niveau hippocampique (7), un processus renforcé par une augmentation de l'AMPC astrocytaire, nécessaire à la plasticité synaptique et à la consolidation de la mémoire. Le lactate semble donc être préféré au glucose lorsque les demandes en activation neuronale et en capacité cognitive augmentent au-delà d'un certain seuil. Une réduction de l'expression des MCTs peut conduire à des troubles de la mémoire. Ainsi, une réduction de l'expression des MCTs a été observé dans le cerveau de souris modèles pour la maladie d'Alzheimer.

Le métabolisme glycolytique astrocytaire, via le lactate, semble également essentiel pour la régulation de l'humeur et des interactions sociales. Une réduction des taux de lactate due à l'inactivation de la LDHA astrocytaire, diminue l'excitabilité neuronale du cortex préfrontal, favorisant des comportements de type dépressif chez le rongeur. Il a été montré que l'administration périphérique de L-lactate produit des effets de type antidépresseur dans différents modèles animaux. Ces effets seraient

associés aux augmentations des niveaux de lactate dans l'hippocampe et à des changements dans l'expression de gènes liés au trafic des récepteurs de la sérotonine, aux fonctions des astrocytes, à la neurogenèse, à la synthèse de l'oxyde nitrique et la signalisation de l'AMPC (8). De même, l'inhibition de la production de lactate par les astrocytes altère les comportements d'interaction sociale en activant le récepteur cannabinoïde de type 1 des astrocytes (9).

Les interactions métaboliques astrocyte-neurone sont également indispensables au maintien de la décharge tonique des neurones à orexine et à la stabilisation de l'éveil dans la régulation du cycle veille-sommeil. La perturbation du trafic de glucose et de lactate à travers les réseaux astrocytaires dans la zone hypothalamique latérale provoque une somnolence excessive et un éveil fragmenté pendant la phase active nocturne. Inversement, le transport du lactate des astrocytes aux neurones à orexine, via MCT4 et MCT2, favorise l'éveil et une perturbation de la navette lactate altère sa stabilité (10).

Enfin, la conversion du glucose en lactate par les astrocytes hypothalamiques joue un rôle dans l'homéostasie du glucose. La disponibilité centrale du lactate et son métabolisme activerait les canaux KATP des neurones qui régulent le métabolisme du glucose hépatique, et par conséquent la glycémie. Cette régulation repose sur une boucle de rétrocontrôle négative entre les niveaux de glucose ou de lactate cérébraux et la régulation de l'homéostasie du glucose hépatique. Une perturbation du transport du lactate hypothalamique, via les MCTs, affecte le comportement alimentaire et l'homéostasie énergétique (11).

Ainsi, le lactate permet aux neurones de maintenir ou de moduler leur activité en fonction des régions cérébrales et des fonctions associées.

### Le lactate, un agent neuroprotecteur

Ces dernières années, il est devenu évident que les altérations métaboliques influencent fortement l'apparition et la progression de nombreuses maladies neurologiques. Lors du vieillissement normal, et de manière encore plus marquée dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, le cerveau subit une réduction de l'approvisionnement et de l'utilisation du glucose, du lactate et de l'oxygène. Dans ces conditions, l'apport supplémentaire de lactate, en complément du lactate libéré par les astrocytes, pourrait aider à répondre aux besoins énergétiques des neurones soumis à un stress hypoxique, renforçant ainsi la neuroprotection. Dans le contexte de traumatismes crâniens, des études chez le rongeur ont démontré que le lactate favorise la régénération d'ATP et améliore les fonctions cognitives,

ainsi qu'une meilleure plasticité neuronale en augmentant l'expression de protéines comme PSD95 et BDNF.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un autre cadre de recherche pour le lactate. Diverses études chez l'animal ont révélé que l'administration de lactate réduit les volumes lésionnels et améliore les résultats neurologiques, tandis que l'activation du récepteur au lactate GPR81 semble jouer un rôle dans ces effets protecteurs. Une étude clinique est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de l'administration de lactate chez des patients victimes d'AVC.

Le lactate a également montré une efficacité prometteuse chez les nouveau-nés en souffrance d'hypoxie-ischémie néonatale, où le métabolisme énergétique est compromis (12). Des recherches récentes ont prouvé que l'administration de lactate chez le raton soumis à une hypoxie-ischémie réduit les lésions cérébrales et améliore les fonctions cognitives et motrices, effets associés à une utilisation métabolique directe du lactate via les transporteurs MCT. Cette efficacité n'a pas été observée avec d'autres substrats comme le glucose, soulignant l'intérêt spécifique du lactate.

Ainsi, le lactate, en tant que substrat énergétique et molécule de signalisation, représente une piste thérapeutique prometteuse dans les pathologies cérébrales traumatiques et neurodégénératives (Figure 2). Par ailleurs, des traitements ciblant différentes composantes de l'ANLS et donc modulant l'apport de lactate aux neurones par les astrocytes pourraient être des cibles intéressantes pour lutter contre ces pathologies.

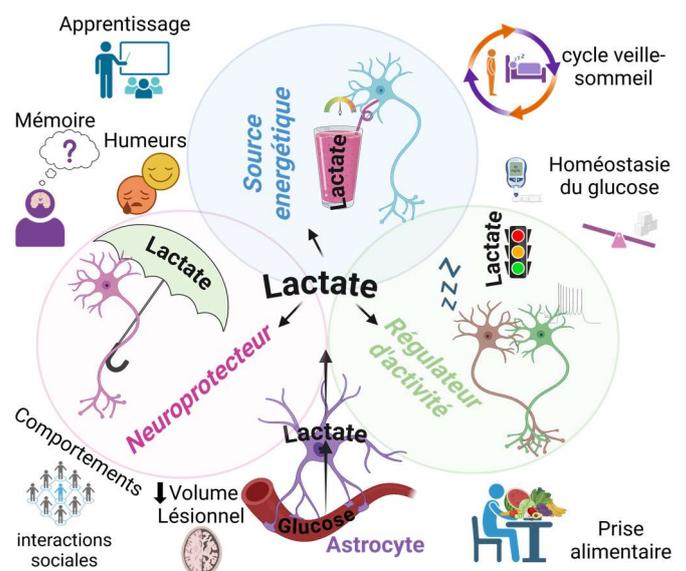


Figure 2 : Rôle pléiotrope du lactate dans le cerveau. Created in BioRender.

## Conclusion

La production de lactate par les astrocytes, issue de leur métabolisme glycolytique, joue un rôle fondamental dans les fonctions cérébrales. En nourrissant les neurones, en modulant leur activité et en leur offrant une protection, le lactate agit comme un régulateur crucial du cerveau. Les altérations de ce métabolisme astrocytaire sont aujourd'hui associées à de nombreuses pathologies. Bien que certains mécanismes d'action restent encore à approfondir, le potentiel thérapeutique du lactate fait déjà l'objet d'évaluations prometteuses en recherche préclinique et clinique.

luc.pellerin@univ-poitiers.fr  
akb@rmsb.u-bordeaux.fr  
sarah.geller@unil.ch

## Références

- (1) Fox PT et al. (1988) *Science* 241(4864) 462-4.
- (2) Pellerin L & Magistretti PJ (1994) *PNAS* 91(22) 10625-9.
- (3) Barros LF et al (2024) *The Astrocyte: Metabolic Hub of the Brain* Cold Spring Harb Perspect Biol 16(9).
- (4) Karagiannis A et al. (2021) *Elife* 10:e71424
- (5) Benarroch E (2024) *Neurology* 102(9) e209378.
- (6) Roumes H et al. (2021) *PNAS* 118(47).
- (7) Netzahualcoyotzi C & Pellerin L (2020) *Prog Neurobiol* 194 101888.
- (8) Carrard A et al. (2018) *Mol Psychiatry* 23(2) 488.
- (9) Jimenez-Blasco D et al. (2020) *Nature* 583(7817) 603-608.
- (10) Braga A et al. (2024) *Nat Commun* 15(1) 5979.
- (11) Lhomme T et al. (2021) *J Clin Invest* 131(18).
- (12) Deng Q et al. (2023) *Exp Neurol* 367 114450.

# Horloge des astrocytes ; un rôle central dans le système circadien

MARIE-PAULE FELDER-SCHMITTBUHL

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (CNRS UPR3212), Université de Strasbourg

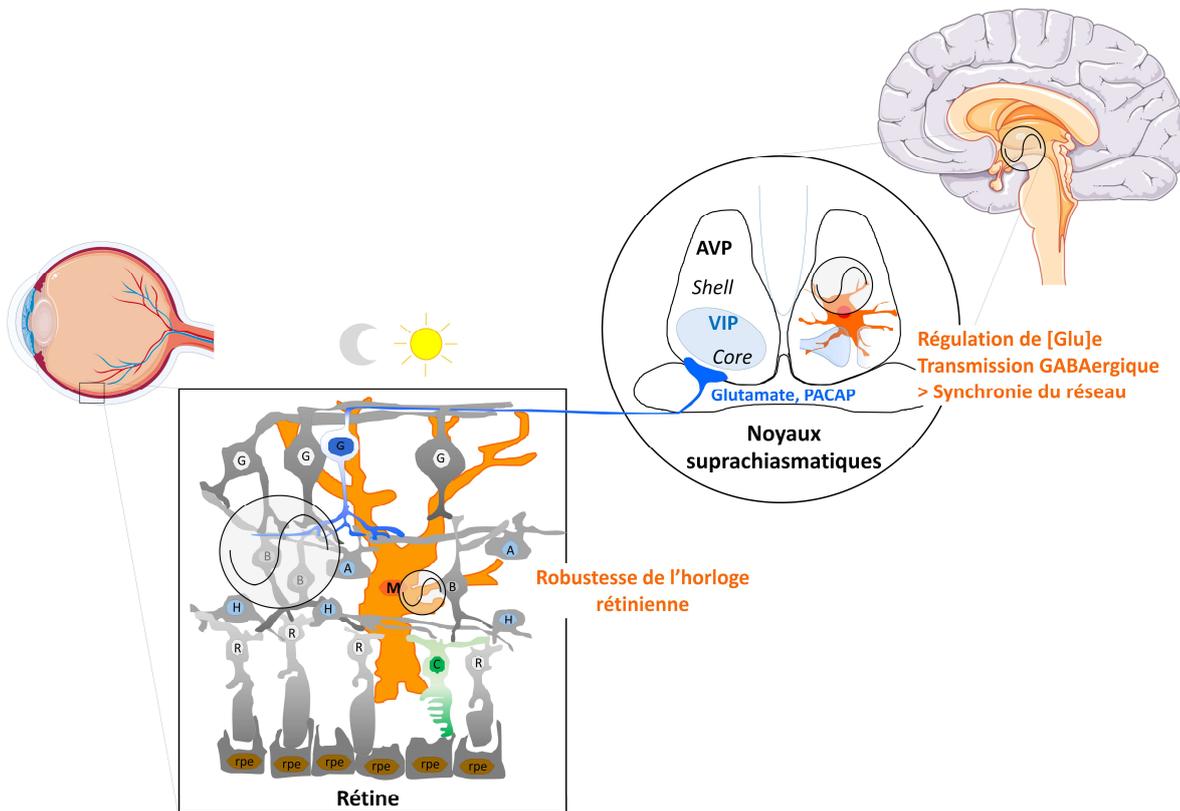
## Introduction

Nos fonctions physiologiques (métabolisme énergétique, température corporelle, sécrétions hormonales) et comportementales (cycle veille-sommeil) sont gouvernées par des horloges circadiennes (pour *circa et diem* : environ un jour) imposant une périodicité de 24h en accord avec les variations cycliques de l'environnement telles que l'alternance jour-nuit (1). L'ensemble des horloges, appelé système circadien, est organisé de manière hiérarchisée avec une horloge dite « centrale », localisée dans l'hypothalamus et coordonnant des horloges (« secondaires ») présentes dans la plupart des tissus et cellules de l'organisme. D'un point de vue moléculaire, toutes les horloges mettent en jeu des boucles de rétro-contrôle négatif impliquant des facteurs de transcription dits « horloge » (par ex. BMAL1, CLOCK, PER1,2 et CRY1,2 qui jouent un rôle prépondérant). Il en résulte l'expression rythmique des facteurs « horloge » ainsi que des programmes d'expression génique qu'ils régulent. Constituée d'environ 20000 neurones chez les rongeurs, l'horloge centrale des noyaux suprachiasmatiques (SCN pour suprachiasmatic nucleus) est localisée juste au-dessus du chiasma optique. Les SCN constituent un pacemaker très robuste, capable de maintenir sa rythmicité même en conditions environnementales constantes (obscurité permanente par exemple), grâce aux interconnexions entre boucles de régulation génique, oscillations cytosoliques/métaboliques et électriques, et au fort couplage entre ses cellules. Alors que la période endogène des SCN, et donc de l'ensemble de l'organisme, est d'environ 24h, elle est fixée quotidiennement à 24h précisément grâce aux informations sur l'environnement lumineux qui sont perçues par la rétine et qui parviennent aux SCN par le tractus rétino-hypothalamique. Les SCN (dont la quasi-totalité des neurones sont GABAergiques) sont organisés

en deux grandes parties : la région ventro-latérale (« core ») qui reçoit les projections rétinienne glutamatergiques et la région dorso-médiale (« shell ») qui est synchronisée via la précédente par une transmission notamment VIPergique, et qui elle-même distribue un message synchroniseur efférent via la vasopressine (Figure 1). Ainsi, les SCN contrôlent, plus ou moins directement, l'ensemble des fonctions journalières de l'organisme et en assurent la coordination. Les voies de sortie des SCN incluent des projections intrahypothalamiques permettant de contrôler l'homéostasie énergétique ou la température corporelle et, indirectement, les rythmes de sécrétion de mélatonine ou du cortisol, ainsi qu'un système porte vers l'OVLT (organe vasculaire de la lame terminale), récemment caractérisé. La synchronisation des horloges secondaires en périphérie résulte de l'action combinée des hormones, du système nerveux autonome et des rythmes comportementaux (par ex. la prise alimentaire). En retour, les horloges périphériques génèrent des signaux (la mélatonine par exemple) capables d'agir sur les SCN et ainsi renforcer la robustesse de l'ensemble du système circadien.

## Un rôle pour les cellules gliales dans les SCN ?

Une participation des cellules gliales à la genèse des rythmes avait déjà été suggérée dans les années 1990 par des expériences *in vitro* et *in vivo* montrant en particulier que l'inhibition métabolique de ces cellules altérait le fonctionnement des SCN *in vivo* (2). De même un certain nombre de données - marquage du réseau astrocytaire par la GFAP (3) et étude de la couverture gliale des neurones par microscopie électronique (4) - avaient montré que l'architecture neurono-gliale subit d'importants remaniements au cours du cycle de 24h.



**Figure 1 :** Représentation schématique de la connexion entre la rétine et les SCN, montrant les cellules ganglionnaires (G) photosensibles (en bleu) dont les axones projettent dans la zone « core » des SCN et permettent la synchronisation de l'horloge centrale via la libération de glutamate et de PACAP. Les cellules gliales de Müller (M) contiennent un oscillateur et contribuent à la robustesse de l'horloge rétinienne, un réseau d'oscillateurs présents dans la plupart des neurones du tissu. Dans les SCN, les propriétés d'horloge sont conférées par les interactions entre deux types d'oscillateurs cellulaires, astrocytes et neurones, la contribution des astrocytes consistant à contrôler le niveau de glutamate extracellulaire ([Glu]e) et la transmission GABAergique. Rpe (épithélium pigmentaire), R (bâtonnets), C (cônes : la couleur verte indique qu'il s'agit d'un cône sensible à la couleur verte), B, H, A (cellules bipolaires, horizontales et amacrines), AVP (Vasopressine), PACAP (pituitary adenylylate cyclase-activating polypeptide), VIP (peptide vasoactif intestinal). (figure générée à l'aide de Servier Medical Art).

L'existence de rythmes circadiens d'expression de gènes horloge dans des cellules gliales a été mise en évidence initialement dans des astrocytes corticaux et ces rythmes pouvaient être synchronisés par co-culture avec des tranches de SCN. Enfin, des résultats plus récents ont montré l'expression rythmique de gènes horloge dans les astrocytes des SCN proprement dits, dont ils constituent ¼ des cellules (5). L'ensemble de ces données indiquait que les astrocytes sont des oscillateurs qui pourraient faire partie intégrante des réseaux cellulaires des SCN contrôlant les fonctions rythmiques.

### L'horloge des astrocytes est suffisante pour la fonction centrale des SCN

Le rôle crucial des astrocytes dans le fonctionnement des SCN a été démontré depuis 2017 grâce à la manipulation des gènes horloge spécifiquement dans ce type cellulaire. La délétion générale et inducible du gène horloge *Bmal1* dans les astrocytes chez la souris adulte entraîne une altération (mais ne les abolit pas) des rythmes d'activité locomotrice (l'activité locomotrice est couramment utilisée

comme marqueur du fonctionnement des SCN : chez un rongeur nocturne par exemple, on va enregistrer une activité soutenue, spécifiquement pendant la nuit alors que ce rythme disparaît lorsque les SCN sont lésés) et du rythme d'expression de VIP dans le « core » des SCN. De même, cette étude suggérait que le dysfonctionnement de l'horloge dans les astrocytes des SCN agirait en altérant la recapture du GABA. En effet, les rythmes d'activité locomotrice sont rétablis chez ces mutants après traitement avec des antagonistes du GABA (6). Une démonstration plus directe a été apportée la même année grâce à une approche utilisant des virus et l'outil CRISPR/Cas9 pour invalider le gène *Bmal1* spécifiquement dans les astrocytes des SCN chez la souris. Ce travail a montré que l'horloge circadienne des astrocytes est requise pour fixer la période des oscillations des SCN et, en aval, celle des rythmes d'activité locomotrice (5). Ce résultat montrait la contribution de l'horloge des astrocytes dans la genèse des rythmes circadiens mais il restait à démontrer que celle-ci soit suffisante. Grâce à l'utilisation de souris dans lesquelles l'horloge est génétiquement invalidée, Brancaccio et collaborateurs ont montré que la

réexpression du gène horloge *Cry1* dans les astrocytes peut ré-initier les rythmes d'oscillation des gènes horloge et d'activité électrophysiologique dans les SCN et, par là-même (et de façon durable), les rythmes d'activité locomotrice des souris (7).

Comment s'opère alors la communication entre astrocytes et neurones pour le contrôle des SCN ? Bien que le mécanisme ne soit pas entièrement élucidé, l'hypothèse actuelle (Figure 1) propose que, sous le contrôle de leur horloge, les astrocytes expriment des rythmes synchrones de concentration calcique intracellulaire et de synthèse et libération de glutamate, avec un pic nocturne. Ce glutamate agirait de nuit en entraînant l'activation des neurones GABAergiques, ce qui contribuerait à l'état de quiescence du réseau neuronal à ce moment du cycle (8). Dans ce modèle, la rythmicité des SCN émergerait donc de l'interaction des rythmes des neurones et de ceux des astrocytes, eux-mêmes constitués en réseau impliquant des jonctions gap et la connexine 43 (7).

### Une horloge gliale dans la rétine ?

Parallèlement à la mise en évidence de la contribution gliale à la genèse des rythmes circadiens, l'intérêt pour les astrocytes dans le fonctionnement rythmique de la rétine s'est également accru. La rétine est le premier oscillateur secondaire identifié chez les mammifères : elle constitue un système circadien à part entière comprenant un oscillateur auto-entretenu et de nombreuses sorties physiologiques (par exemple le couplage entre cônes et bâtonnets et le renouvellement des photorécepteurs), mais aussi la capacité d'être directement entraîné par la lumière (9). Les nombreuses fonctions rythmiques de la rétine, l'un des tissus présentant le métabolisme le plus actif, contribuent à son homéostasie (rythmes métaboliques, de synthèse de mélatonine) et à l'optimisation de la réponse à la lumière au cours du cycle jour-nuit (rythme de sensibilité des photorécepteurs et du traitement de l'information lumineuse). L'outil de bioluminescence a été particulièrement utilisé pour disséquer la composition du système circadien de la rétine, dont le contenu cellulaire est très divers, et pour comprendre les mécanismes de sa synchronisation. Des explants de rétine de souris PER2:Luciférase présentent des rythmes de bioluminescence très soutenus et durables, altérés en présence d'inhibiteurs de jonctions gap, indiquant l'importance des circuits cellulaires, comme c'est le cas dans les SCN. Le découpage en couches nucléaires de ces mêmes rétines avait permis de montrer que des oscillations très robustes sont générées par la couche nucléaire interne qui contient notamment les corps cellulaires des cellules de Müller. Les cellules de

Müller, qui constituent 90% des cellules gliales de la rétine, sont des cellules radiales traversant toute l'épaisseur de la rétine tout en constituant un réseau étendu autour des neurones dont elles contribuent au métabolisme et à la neurotransmission. De manière intéressante, les cellules de Müller (murines et humaines) isolées en culture présentent des rythmes soutenus d'expression des gènes horloge. Par leurs interconnexions étendues, y compris avec les neurones, ces cellules constituent donc un candidat intéressant dans la synchronisation de l'ensemble du système circadien de la rétine. À la faveur de cette hypothèse, le traitement d'explants de rétines avec de l'acide L-alpha-aminoadipique, un inhibiteur métabolique des cellules gliales, abolit de manière partiellement réversible la capacité oscillatoire des échantillons (10). De même, l'invalidation astrocytaire du gène *Bmal1* entraîne une altération des rythmes d'expression des gènes horloge dans la rétine (11,12). Ces données indiquaient que les cellules de Müller, bien qu'elles ne constituent que 3% de la population cellulaire rétinienne, contribuent à la rythmicité de l'ensemble de la rétine mais l'importance de ces rythmes pour la physiologie rétinienne proprement dite reste encore peu connue.

### L'horloge gliale contribue à la régulation de la réponse à la lumière et de l'homéostasie rétinienne

L'étude des souris portant l'invalidation de *Bmal1* dans les astrocytes indique que l'horloge de ces cellules régule la réponse à la lumière, ce qui se manifeste au niveau de l'onde b de l'électrorétinogramme en condition photopique (réponse de la rétine interne en aval des cônes) et de l'amplitude de la réponse des cellules ganglionnaires au cours du cycle de 24h (12). Une étude plus récente avec une approche alternative pour invalider *Bmal1* dans les cellules de Müller a rapporté une altération similaire de la réponse photopique à la lumière. À un âge plus avancé (6 mois), un impact sur la survie des photorécepteurs et des cellules ganglionnaires a aussi été observé (11). L'ensemble de ces résultats suggèrent que les cellules gliales (de Müller) de la rétine contiennent une horloge qui contribue de façon majeure au fonctionnement rythmique de la rétine (Figure 1) et, plus ou moins directement, régule son homéostasie et sa réponse à la lumière.

En conclusion, l'horloge des astrocytes joue un rôle dans la genèse des rythmes circadiens, tant au niveau de l'horloge centrale que dans la rétine. De manière plus globale, il est de mieux en mieux établi que ces cellules et leur horloge contribuent aux grandes fonctions régulées par le cerveau, comme le métabolisme énergétique, le sommeil ou encore l'humeur. Inversement, un dysfonctionnement de l'horloge astrocytaire peut fragiliser

l'homéostasie neuronale, et accélérer les mécanismes de neurodégénérescence. À une époque où la dérégulation des fonctions rythmiques concerne une proportion importante de la société (jet-lag social, travail posté) l'intérêt d'explorer les mécanismes sous-tendant ces processus, est manifeste.

[feldermp@inci-cnrs.unistra.fr](mailto:feldermp@inci-cnrs.unistra.fr)

#### Références

- (1) Ono D. et al. (2024) *J Biol Rhythms* 39(2):135-165.
- (2) Prosser RA. et al. (1994) *Brain Res* 643(1-2):296-301.
- (3) Serviere J. & Laviolle M. (1996) *Prog Brain Res* 111:57-73.
- (4) Becquet D. et al. (2008) *Glia* 56(3):294-305.
- (5) Tso CF. et al. (2017) *Curr Biol* 27(7):1055-1061.
- (6) Barca-Mayo O. et al. (2017) *Nat Commun* 8:14336.
- (7) Brancaccio M. et al. (2019) *Science* 363(6423):187-192.
- (8) Brancaccio M. et al. (2017) *Neuron* 93(6):1420-1435 e1425.
- (9) Felder-Schmittbuhl MP. et al. (2017) *Chronophysiology Ther.* 7:33-45.
- (10) Gegnaw ST. et al. (2022) *J Biol Rhythms* 37(5):567-574.
- (11) Pickel L. et al. (2024) *Am J Pathol.* 194(11):2179-2193. doi: 10.1016/j.ajpath.2024.07.017
- (12) Riccitelli S. et al. (2022) *Sci Rep* 12(1):21561.

# L'épendyme, un rôle clé dans le contrôle central de la balance énergétique

FANNY LANGLET

Département des sciences biomédicales, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, Suisse

## Introduction

Tout organisme vivant possède la capacité de maintenir son milieu interne à un état de stabilité relative malgré les variations constantes de l'environnement extérieur. Ce procédé biologique, appelé « homéostasie », assure le bon fonctionnement de l'organisme. Un exemple concret de ce concept est l'équilibre énergétique qui implique un ajustement entre les apports et les dépenses d'énergie.

Le système nerveux central et, plus particulièrement en son sein l'hypothalamus, joue un rôle essentiel dans la régulation de la balance énergétique. En effet, cette région cérébrale abrite des populations neuronales capables de percevoir l'état physiologique de l'organisme et de déclencher des réponses adaptées en cas de déséquilibre. Pour ce faire, l'hypothalamus détecte les signaux métaboliques circulants (hormones, nutriments, cytokines), intègre leur information et régule en retour le comportement alimentaire, le système nerveux autonome et le système neuroendocrinien.

Néanmoins, les neurones ne sont pas les seuls acteurs dans ce processus : l'organisation hypothalamique est bien plus complexe et fait intervenir différents types cellulaires, notamment la glie composée d'astrocytes, de tanocytes, de cellules épendymaires, d'oligodendrocytes et de microglie. En interagissant avec les neurones, ces cellules gliales remplissent de multiples fonctions de soutien essentielles au bon fonctionnement hypothalamique et régulent *de facto* la balance énergétique. Parmi cette glie se distinguent les épendymocytes.

## Neuroanatomie du troisième ventricule

L'hypothalamus s'organise autour du troisième ventricule, qui est tapissé d'un neuroépithélium unistratifié

particulier constitué d'épendymocytes incluant à la fois des cellules épendymaires cuboïdales et des tanocytes (Figure 1). Les premières sont majoritaires : bien que pouvant présenter de légères variations anatomiques, ces cellules épendymaires cuboïdales possèdent en leur pôle apical des cils dont le mouvement synchronisé permet la circulation du liquide cérébro-rachidien dans le système ventriculaire et ainsi la régulation des échanges avec le tissu cérébral. Elles présentent également des microvillosités et des vésicules de sécrétion permettant les échanges avec le liquide cérébro-rachidien, le maintien de son homéostasie et ainsi une fonction

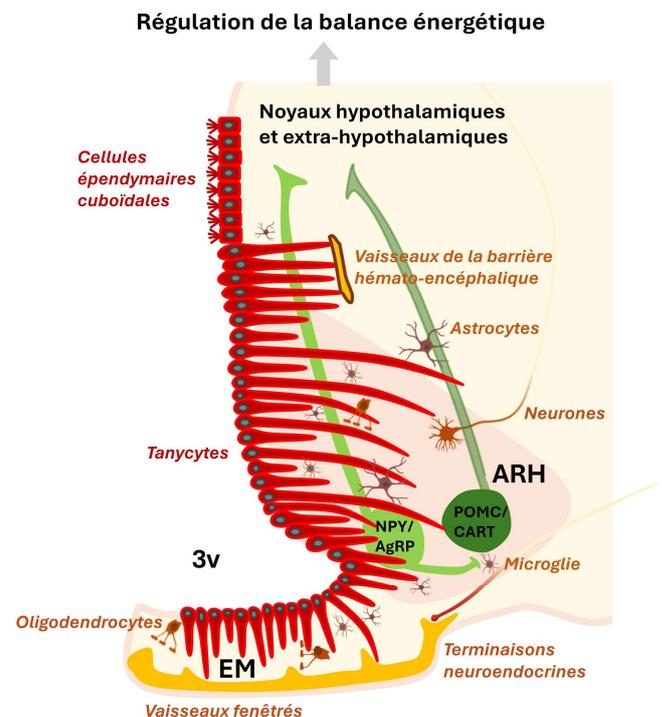


Figure 1: L'épendyme du troisième ventricule et son intégration dans le réseau cellulaire hypothalamique. EM= éminence médiane; ARH= noyau arqué hypothalamique; 3v= troisième ventricule

neuronale saine. À l'inverse, les tanycytes sont des cellules épendymaires hautement spécialisées présentes dans quelques régions restreintes appelées les organes circumventriculaires. Les tanycytes sont des cellules longiformes avec un corps cellulaire formant le mur ventriculaire et un long et unique prolongement s'étendant dans le parenchyme cérébral. Leur pôle apical présente des microvillosités et des vésicules de sécrétion mais peu (un ou deux) voire pas de cils, ce qui ralentit le flux du liquide cérébro-rachidien dans ces régions et favoriserait les échanges avec le tissu cérébral. Leur prolongement cytoplasmique contacte quant à lui les vaisseaux cérébraux, formant un « pont » entre le compartiment sanguin et le compartiment ventriculaire, mais également tout autre type cellulaire présent sur son chemin dans le parenchyme : des interactions ont notamment été décrites récemment avec les neurones, les astrocytes ou encore la microglie.

Depuis une dizaine d'année, nombre d'études montrent le rôle essentiel de cet épendyme dans la régulation de la balance énergétique, faisant de lui une nouvelle cible stratégique pour soigner les maladies métaboliques.

### Cellules épendymaires cuboïdales et le contrôle de la balance énergétique

Les études portant sur les cellules épendymaires cuboïdales et le métabolisme sont encore limitées, mais différents éléments laissent suggérer leur implication dans le contrôle de la balance énergétique. Notamment, des expériences de séquençage des ARNm sur cellules épendymaires isolées par cytométrie de flux (FACS) indiquent une régulation différentielle de l'expression génique des cellules épendymaires cuboïdales en réponse à la mise à jeun chez la souris. Ce changement d'expression génique entraîne une augmentation de leur hétérogénéité avec le passage de deux sous-populations en condition basale à quatre durant le jeûne. Certaines voies métaboliques se retrouveraient également activées, comme celle de synthèse des acides gras (1), suggérant des changements d'utilisation de substrats énergétiques en fonction de l'état métabolique.

Une autre étude a également montré qu'un peptide orexigène, l'hormone de mélanocortine (MCH), peut contrôler la fréquence des battements ciliaires des épendymocytes du troisième ventricule et ainsi influencer le flux du liquide cérébro-rachidien. L'absence du récepteur à la MCH chez la souris (*Mchr1* KO) abolit cet effet et provoque une augmentation du volume ventriculaire. Ces résultats suggèrent que le flux du liquide cérébro-rachidien pourrait être ajusté en fonction de l'état énergétique par des changements locaux de molécules métaboliques et neurohormonales (2).

Finalement, l'action centrale de l'hormone intestinale de satiété, le glucagon-like peptide 1 (GLP-1), impliquerait l'épendyme du troisième ventricule. En effet, un analogue du GLP-1, l'exendin-4, provoque une augmentation de l'IL-6 dans l'hypothalamus pour réduire la prise alimentaire chez la souris : la suppression du récepteur de l'IL6 le long du troisième ventricule bloquant cet effet, l'épendyme serait une cible indirecte de l'exendin-4 via l'IL6 (3).

Ces différentes études suggèrent un rôle important des cellules épendymaires cuboïdales dans le contrôle de la balance énergétique : d'autres études sont ainsi plus que jamais nécessaires pour établir les fonctions exactes et les mécanismes sous-jacents.

### Tanycytes de l'hypothalamus médiobasal et le contrôle de la balance énergétique

Les tanycytes sont les cellules épendymaires les plus décrites dans le contexte de la régulation de la balance énergétique. Cela découle de leur position avantageuse dans le cerveau à l'interface entre la circulation sanguine, le liquide céphalorachidien et le parenchyme hypothalamique. En effet, les tanycytes bordent le bas du troisième ventricule et envoient leur prolongement dans le noyau arqué hypothalamique, un centre intégrateur crucial pour le contrôle de la balance énergétique, et dans l'éminence médiane, un organe circumventriculaire caractérisé par la présence de vaisseaux fenêtrés facilitant les échanges sang-cerveau (4). De par cette position et ses nombreux contacts avec les différents types cellulaires de la région, les tanycytes constituent un maillon central dans le contrôle de la balance énergétique via trois grandes fonctions : le contrôle des échanges sang-hypothalamus, la détection des signaux métaboliques circulants (nutriments, hormones, cytokines) et la modulation de l'activité neuronale.

Les tanycytes contrôlent tout d'abord les échanges à l'interface hémato-hypothalamique, en particulier dans l'éminence médiane. À cet endroit, les vaisseaux sanguins sont fenêtrés, dépourvus de barrière hémato-encéphalique, ce qui relocalise la barrière sang-cerveau au niveau du pôle apical des tanycytes, le long de l'épendyme. Grâce à cette caractéristique, les tanycytes régulent l'accès des signaux métaboliques (comme le glucose ou la leptine) au cerveau, soit par transcytose à travers l'épendyme (5), soit par diffusion passive vers le noyau arqué (4). Les tanycytes sont aussi capables de détecter les variations des signaux métaboliques, tels que le glucose, les acides aminés ou encore la leptine (6). Ces détecteurs entraînent une augmentation intracellulaire de calcium se répandant sous forme de vague calcique le long du ventricule et des prolongements tanycyotaires (7).

Enfin, les tanocytes régulent la fonction neuronale en modulant leur voix de signalisation, leur expression génique et leur activité électrique (8,9). Lorsque les fonctions tanocytaires sont altérées ou stimulées par des approches génétiques ou pharmacologiques, sont observées systématiquement des modulations des fonctions neuronales associées à des conséquences physiologiques sur la prise alimentaire, la dépense énergétique et l'homéostasie du glucose (4,5,9). Par exemple, l'activation des tanocytes par optogénétique dépoliarise les neurones orexigènes NPY/AgRP induisant une hyperphagie (9). La majorité des études portent sur une modulation des neurones orexigènes AgRP/NPY et anorexigènes POMC/CART, mais d'autres populations neuronales pourraient également être ciblées.

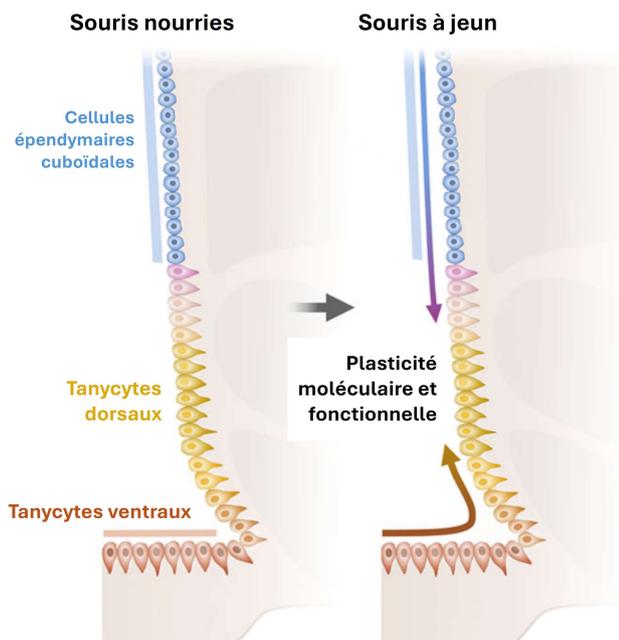
Ces différents rôles joués par les tanocytes dans le contrôle de la balance énergétique reposent sur leur grande hétérogénéité. En effet, les tanocytes ventraux (ou  $\beta$ ) situés dans l'éminence médiane présentent un profil d'expression génique spécifique (par exemple, *Vegf*, *Adm*), ce qui leur permet de jouer un rôle clé dans la régulation de la perméabilité vasculaire et des échanges sang-cerveau. En revanche, les tanocytes dorsaux (ou  $\alpha$ ) au niveau des noyaux hypothalamiques expriment d'autres gènes (comme *Nrxn1*), facilitant ainsi les interactions avec les neurones (1). De plus, les tanocytes font preuve d'une grande plasticité moléculaire et fonctionnelle pour réguler adéquatement la physiologie en fonction de l'état métabolique de l'individu (1,4). Cette plasticité (Figure 2) est particulièrement remarquable

étant donné que les tanocytes sont capables de modifier leur profil d'expression génique (et ainsi leurs fonctions) selon l'état énergétique. Par exemple, le phénotype "tanocyte  $\beta$ " peut s'étendre au noyau arqué en période de jeûne : ces tanocytes augmentent leur expression de *Vegf* et contactent désormais des vaisseaux fenêtrés (4). De même, les fonctions liées au métabolisme lipidique sont principalement observées dans les tanocytes dorsaux, mais apparaissent dans les tanocytes ventraux en période de jeûne (1).

Finalement, cette plasticité des fonctions tanocytaires se retrouve compromise lors de déséquilibres énergétiques pathologiques tels que l'obésité et le diabète. En effet, quelques études ont montré que les fonctions tanocytaires sont altérées dans ces conditions, perturbant ainsi les fonctions neuronales (5). Par exemple, neuf semaines de régime riche en graisses altèrent le transport par transcytose de la leptine dans les tanocytes : l'hormone reste ainsi bloquée au niveau de l'éminence médiane et n'induit plus d'activation neuronale via pSTAT3 au niveau du noyau arqué (5). Cependant, une restauration des fonctions tanocytaires, impliquant notamment l'activation de la voie de signalisation ERK, semblerait suffisante pour provoquer une rémission de l'obésité (5) ou du diabète (10).

Pour résumer, l'épendyme joue un rôle crucial dans la régulation de la balance énergétique en agissant comme une interface entre le liquide céphalorachidien, les neurones et la circulation sanguine. Sa grande hétérogénéité cellulaire et fonctionnelle lui permet d'accomplir de multiples tâches, tandis que sa plasticité remarquable lui permet d'ajuster ses nombreuses fonctions aux besoins physiologiques de l'individu.

fanny.langlet@unil.ch



**Figure 2 :** La plasticité fonctionnelle des tanocytes. Lors de la mise à jeun, l'expression génique des tanocytes ventraux et des cellules épendymaires cuboïdales peut s'étendre dorsalement (flèche marron) et ventralement (flèche bleue/violette), réorganisant les fonctions tanocytaires le long de l'épendyme.

## Références

- (1) Brunner, M. et al. (2024) Nat. Commun. 15, 6604
- (2) Conductier, G. et al. (2013) Nat. Neurosci. 16, 845–847
- (3) Shirazi, R. et al. (2013) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 110, 16199–16204
- (4) Langlet, F. et al. (2013) Cell Metab. 17, 607–617
- (5) Balland, E. et al. (2014) Cell Metab. 19, 293–301
- (6) Duquenne, M. et al. (2021) Nat. Metab. 3(8):1071-1090
- (7) Frayling, C. et al. (2011) J. Physiol. 589, 2275–2286
- (8) Lhomme, T. et al. (2021) J. Clin. Invest. 140521 doi:10.1172/JCI140521.
- (9) Bolborea, M., et al. (2020) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 117(25):14473-14481..
- (10) Brown, J. M. et al. (2021) iScience 24, 102944

# Les cellules olfactives engainantes (OEC) : des cellules gliales atypiques

SARAH GELLER

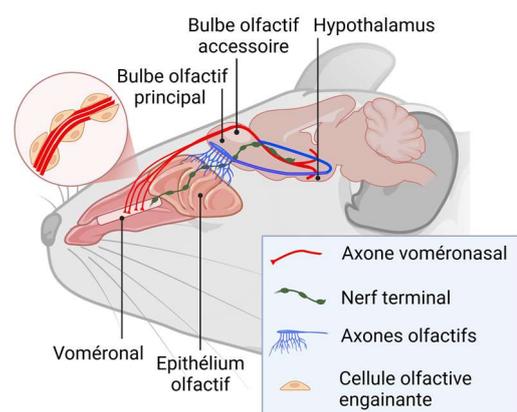
Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

## Plasticité et diversité des OEC : pont entre les cellules de Schwann et les astrocytes

Les cellules olfactives engainantes (OEC pour Olfactory Ensheathing Cells) font partie d'un groupe spécifique de cellules gliales, incluant les tanocytes, les cellules de Müller de la rétine et les cellules gliales de Bergmann, collectivement appelées « macroglia aldynoglia » (du grec : faire croître), car elles soutiennent la croissance du système nerveux central chez l'adulte (1). Les OEC sont des cellules gliales particulières en raison de leur présence à la fois dans le système nerveux périphérique et central. Elles ont été décrites pour la première fois par Golgi et Blanes à la fin des années 1800. Propres au système olfactif, elles sont également appelées cellules gliales du nerf olfactif, cellules gliales engainantes olfactives, cellules de Schwann du nerf olfactif ou cellules de Schwann olfactives. Historiquement, ces cellules gliales ont surtout été étudiées dans le système olfactif principal (SOP), responsable de la détection des odeurs volatiles. En effet, elles entourent les faisceaux d'axones des neurones sensoriels olfactifs (formant le nerf olfactif), qui s'étendent de l'épithélium olfactif à la surface du bulbe olfactif (Figure 1). Bien qu'elles y fussent été moins étudiées, les OEC ont également été observées dans le système olfactif accessoire (SOA), qui détecte les phéromones, notamment le long des nerfs voméronasaux et du nerf terminal (Figure 1).

Les OEC constituent une classe unique de cellules gliales. Elles partagent de nombreuses caractéristiques moléculaires, morphologiques et fonctionnelles avec les astrocytes et avec les cellules de Schwann (2). Elles peuvent être bipolaires et favoriser la croissance axonale, comme les cellules de Schwann, ou bien, à l'instar des astrocytes, offrir un soutien cellulaire multipolaire. Des

études transcriptomiques et protéomiques à haut débit ont permis d'identifier les caractéristiques qui distinguent les OEC des autres cellules gliales. Ces travaux montrent que les OEC sont plus proches des cellules de Schwann que des astrocytes. Toutefois, elles se différencient de ces deux types cellulaires par un profil d'expression unique, notamment au niveau des gènes codant pour les protéines associées à la membrane plasmique et à la matrice extracellulaire. En termes d'interactions cellulaires, elles possèdent une capacité unique à interagir avec les astrocytes, ce qui les distingue des cellules de Schwann. Contrairement à ces dernières, les OEC ne myélinisent pas les axones individuels, mais engainent plutôt de grands faisceaux regroupant plusieurs axones (Figure 1).



**Figure 1** : Anatomie du système olfactif principal et accessoire chez le rongeur. Created in BioRender.

Il est important de souligner que les OEC ne constituent pas une population homogène au sein du système olfactif principal et accessoire (3). Comme mentionné précédemment, ces cellules présentent des morphologies variables et font preuve d'une grande hétérogénéité

antigénique et fonctionnelle. L'existence de sous-types morphologiques parmi les OEC est souvent interprétée comme un indice de leur plasticité et polyvalence. Par exemple, les OEC de type "cellules de Schwann" sont plus mobiles que celles de type "astrocytes". Ces sous-populations semblent jouer des rôles distincts en fonction de leur position anatomique et des marqueurs qu'elles expriment, allant de la régulation de la neurogenèse et de la croissance axonale à la régénération et à la réparation axonale (Figure 2).

### Rôles des OEC dans la mise en place des systèmes olfactifs et de l'axe gonadotrope

Les OEC proviennent de la crête neurale. Au cours du développement embryonnaire, la crête neurale et la placode olfactive sont étroitement associées et s'invaginent pour former la fosse nasale. Cette dernière donnera naissance à l'épithélium olfactif et à l'épithélium voméronasal, situés respectivement dans les parties latérale et médiale du nez (Figure 1). Pendant cette phase de développement, les progéniteurs des OEC font partie d'un groupe cellulaire appelé masse migratoire, qui inclut également des précurseurs neuronaux (olfactifs et à GnRH, pour Gonadotropin Releasing Hormone). Cette masse migratoire quitte l'invagination de la crête neurale et de la placode olfactive, puis migre vers la vésicule télencéphalique, où elle contribue à la formation du bulbe olfactif présomptif. Les OEC sont non seulement sensibles aux facteurs répulsifs, tel que Slit-2, sécrété par l'épithélium olfactif, mais aussi aux facteurs attractifs comme le GDNF et le GFRa-1, produits par le télencéphale et d'autres régions cérébrales, telles que le néocortex. La migration des OEC est également régulée par les canaux calciques et par l'acide lysophosphatidique, qui induit une réorganisation du cytosquelette d'actine (4). Les protubérances membranaires composées de filaments d'actine, appelées vagues lamellipodiales sont essentielles à la migration des OEC et à leur interaction avec d'autres cellules.

Ces cellules, en se déplaçant, peuvent guider la croissance des axones (Figure 2). Ainsi, la stimulation de la motilité des OEC est essentielle à la croissance axonale. Les OEC soutiennent non seulement l'extension des axones, mais aussi leur directionnalité grâce à des signaux diffusibles et à des molécules de surface. Elles fournissent ainsi un substrat cellulaire contenant des facteurs facilitant la liaison et l'élongation des axones, telles que les molécules d'adhésion (NCAM, cadherine), des protéines de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine), des facteurs neurotrophiques (Wnt), ainsi que des signaux de guidage comme la voie des sémaphorines (Sema3A) et des éphrines (EphB2), ou

encore l'isoforme de dystrophine Dp71, spécifique à la mise en place du nerf voméronasal (2). Ainsi, les OEC facilitent l'extension et la projection correcte des axones de l'épithélium olfactif/voméronasal vers le bulbe olfactif.

Un défaut dans la genèse, la migration ou la guidance des OEC peut entraîner une trajectoire aberrante des axones olfactifs et voméronasaux et, parfois, une atrophie du bulbe olfactif, provoquant ainsi une anosmie olfactive et/ou voméronasal (aphrénie).

Les OEC jouent un rôle crucial non seulement dans la formation du système olfactif principal et accessoire, mais également dans l'établissement du système GnRH, qui régule la fonction de reproduction (3) (Figure 2). Au cours du développement, les neurones à GnRH migrent de la placode olfactive vers le diencéphale (hypothalamus) en suivant les axones voméronasaux et le nerf terminal. Ainsi, un défaut de développement du système olfactif peut perturber la migration de ces neurones, entraînant le syndrome de Kallmann (SK). Ce syndrome, caractérisé par un hypogonadisme hypogonadotrope congénital associé à une anosmie, a été décrit pour la première fois par Aureliano Maestre de San Juan en 1856. Plusieurs mutations de gènes exprimés par les OEC (notamment NCAM, EphB, Sema3A et 4D) contribuent à l'étiologie de ce syndrome. Un défaut de neurogenèse et/ou de migration des neurones à GnRH peut également provoquer un hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique normosmique. En effet, seule l'extension correcte des axones voméronasaux — et non des axones olfactifs — est nécessaire à la migration des neurones à GnRH.

Plus récemment, il a été suggéré que les OEC jouent un rôle direct dans le développement de ces neurones (3). Dans un premier temps, ces cellules migrent conjointement au sein de la masse migratoire, puis suivent les axones voméronasaux durant le développement embryonnaire (5). Plusieurs régulateurs de la migration des neurones à GnRH sont exprimés par les OEC, comme mentionné précédemment. Ces dernières semblent donc jouer un rôle essentiel dans l'ontogenèse des neurones à GnRH, en fonction de leur phénotype et/ou de leur niveau de maturation (5). Cependant, les mécanismes et facteurs par lesquels les OEC régulent l'ontogenèse de ces neurones ne sont pas encore totalement élucidés et nécessitent des recherches supplémentaires.

Ainsi, le comportement migratoire et la capacité de guidage des OEC sont essentiels non seulement pour l'établissement des systèmes olfactifs et de l'axe gonadotrope pendant le développement, mais aussi, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, pour la régénération neuronale à l'âge adulte.

## Rôles des OEC dans la régénération et la réparation nerveuse

Le système olfactif se distingue par la régénération continue de ses neurones sensoriels, qui se renouvellent tout au long de la vie, même après une blessure ou une maladie. Les OEC jouent un rôle clé dans ce processus (Figure 2).

En raison du renouvellement constant des neurones sensoriels olfactifs, il est crucial d'éliminer les débris provenant des axones dégradés. Ainsi, ce sont principalement les OEC qui assurent cette fonction de phagocytose, et non les macrophages, tant pendant le développement que chez l'adulte (Figure 2). Après une blessure dans la voie olfactive primaire, les cellules basales de la placode olfactive prolifèrent et se différencient pour produire de nouveaux neurones sensoriels, régénérant ainsi l'épithélium olfactif (7). Les OEC libèrent des facteurs régulant cette prolifération et différenciation, notamment via les voies de signalisation Notch et FGF. Elles soutiennent également l'extension des axones olfactifs en les enveloppant et en fournissant un environnement propice à leur croissance. Ainsi, le système olfactif maintient une régénération neuronale et une croissance axonale continues tout au long de la vie.

Les OEC jouent aussi un rôle crucial dans la protection des tissus olfactifs contre les infections (Figure 2). En raison de leur exposition directe à l'environnement extérieur, le système olfactif est particulièrement vulnérable. Toutefois, les OEC, qui entourent les nerfs olfactifs, assurent une fonction de protection immunitaire. Elles produisent des neuropeptides protecteurs, tels que le neuropeptide Y, ainsi que des lysozymes, des chimiokines et des agents chimiotactiques.

Outre leur capacité à favoriser la régénération nerveuse à l'âge adulte, les OEC présentent une réponse immunitaire et une capacité de phagocytose supérieures à celles des cellules de Schwann. Elles interagissent également avec les astrocytes et sont facilement accessibles via l'épithélium olfactif, ce qui en fait d'excellents outils pour les thérapies de réparation neuronale (Figure 2).

Les OEC ont démontré un potentiel considérable pour réparer et favoriser la régénération des nerfs périphériques (8). Les lésions nerveuses périphériques, causées par des facteurs tels que la compression, la résection tumorale, la transection ou le traumatisme, entraînent divers degrés de dégénérescence neuronale et de dysfonctionnement. Après une lésion nerveuse périphérique, les cellules de Schwann subissent une transformation phénotypique pour devenir des cellules réparatrices, facilitant ainsi la régénération axonale et la réparation nerveuse. Les OEC peuvent réguler cette transformation et favoriser la migration des cellules de

Schwann, renforçant ainsi leur activité réparatrice. Ainsi, non seulement les OEC et les cellules de Schwann partagent des fonctions similaires dans la réparation nerveuse, mais lorsqu'elles sont co-transplantées, elles améliorent de manière synergique la régénération axonale et la réparation des lésions nerveuses périphériques. Les biomatériaux, en complément des OEC, renforcent également cette fonction réparatrice en fournissant un soutien structurel et en favorisant la régénération axonale par l'ancrage des cellules et la croissance nerveuse. Leur association offre de nouvelles perspectives en médecine régénérative.

Les OEC ont également été utilisées dans des thérapies de transplantation pour réparer les lésions du système nerveux central, notamment de la moelle épinière (9). Bien que des améliorations neurologiques aient été observées, les résultats de ces thérapies restent inconstants, principalement en raison de la variabilité des populations d'OEC avant transplantation. Certaines études utilisent des cellules purifiées, tandis que d'autres emploient des greffes non purifiées. L'absence de procédure de purification robuste, de marqueurs spécifiques ou de méthodes fiables d'identification des OEC limite le potentiel de ces cellules et l'efficacité thérapeutique.

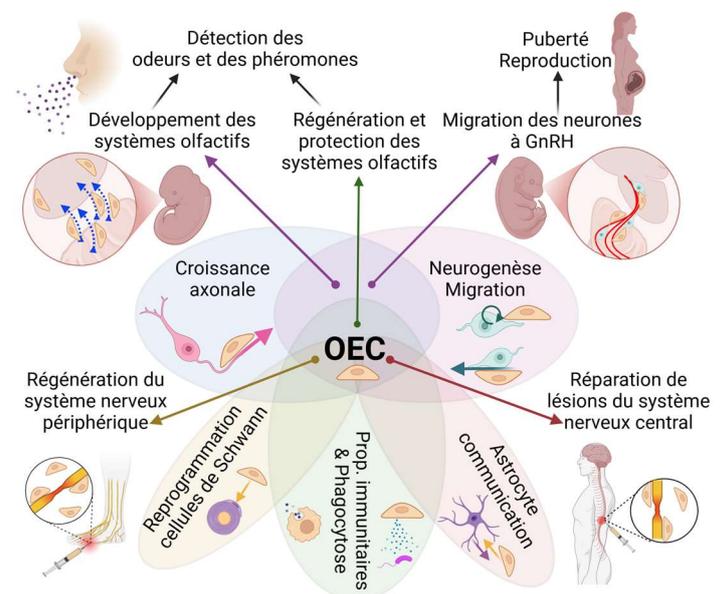


Figure 2 : Polyvalence et fonctions des OEC. Created in BioRender.

Enfin, des résultats prometteurs obtenus sur des modèles expérimentaux suggèrent que la transplantation d'OEC dans les régions cérébrales affectées par un accident vasculaire cérébral ou des maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique (SLA), pourrait entraîner une récupération tissulaire et fonctionnelle significative (2). Cependant, l'implantation intracérébrale d'OEC chez des patients

atteints de SLA n'a pas donné de résultats concluants. Des études plus cohérentes et contrôlées sont nécessaires avant que ces stratégies ne puissent être utilisées cliniquement (10).

### Conclusion

Les OEC jouent un rôle crucial dans le développement des systèmes olfactifs, dans la migration des neurones à GnRH et dans la régénération nerveuse. Leur plasticité et polyvalence en font des outils pour la réparation nerveuse et la médecine régénérative. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser leur potentiel thérapeutique.

sarah.geller@unil.ch

### Références

- (1) Su Z & He C (2010) Prog Neurobiol 92(4):517-32.
- (2) Duittoz AH, et al. (2022) J Chem Neuroanat 125:102149.
- (3) Zhao D, et al. (2024) Front Cell Neurosci 18:1426094.
- (4) Geller S et al. (2013) Glia 61(4):550-66.
- (5) Geller S et al. (2017) Eur J Neurosci 46(10):2596-607.
- (6) Gudino-Cabrera G & Nieto-Sampedro M (1999) J Neurobiol 40(4):458-70.
- (7) Nazareth L et al. (2015) Mol Cell Neurosci 65:92-101.
- (8) Ding L et al. (2024) Neuroscience 560:120-9.
- (9) Yao R et al. (2018) Cell Transplant 27(6):879-89.
- (10) Choi D & Gladwin K (2015) World Neurosurg 83(2):251-6.

# Le rôle des cellules gliales dans l'encéphalopathie de la prématurité

ARIANE HEYDARI-OLYA & JULIETTE VAN STEENWINCKEL

*NeuroDiderot UMR 1141 INSERM-Université Paris Cité, Hôpital Robert Debré, Paris*

## L'encéphalopathie de la prématurité

La naissance prématurée avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) est la première cause de mortalité et de handicap chez l'enfant de moins de cinq ans. Les effets de la prématurité sur le développement du cerveau varient considérablement, d'un développement normal à des déficits neurologiques sévères. Mais le risque de handicap majeur (déficit cognitifs et/ou déficit moteur cérébral) est d'autant plus élevé que l'âge gestationnel et le poids de naissance sont bas. Un tiers des enfants nés avant 32 SA présentera des lésions cérébrales que l'on regroupe sous le terme d'encéphalopathie du prématuré (EdP). L'EdP est caractérisée par des atteintes cérébrales qui affectent particulièrement la substance blanche (SB). Elles sont le plus souvent diffuses, légères à modérées, et caractérisées par un blocage de la maturation des oligodendrocytes menant à une hypomyélinisation (1). Les prématurés plus tardifs (nés entre 32 et 37 SA), qui représentent la très grande majorité des prématurés, ont une incidence beaucoup moins élevée d'EdP mais pourront présenter des séquelles moins sévères souvent diagnostiquées plus tardivement telles que des troubles du langage et de l'apprentissage. On notera également une incidence plus élevée de troubles neuro-développementaux (TND) associée à la naissance prématurée (Troubles de l'attention, Troubles du spectre autistique) (1).

La prématurité a des étiologies multifactorielles et hétérogènes. Seule la chorioamnionite histologique, définie comme une inflammation aiguë de l'amnios et du chorion constitue le principal facteur associé à l'accouchement prématuré. Ainsi, plus de 40% des nourrissons nés spontanément avant 32 SA y sont exposés. L'inflammation maternelle est donc le seul processus pathologique pour lequel un lien de causalité clair avec un accouchement prématuré a été établi<sup>1</sup>. Cette

inflammation va induire un syndrome inflammatoire fœtal plus ou moins sévère caractérisé par une production de cytokines pro-inflammatoires circulantes et associée d'un point de vue épidémiologique à un devenir neurologique péjoratif. On notera entre autres que la chorioamnionite augmente le risque de TND (1).

## Cellules microgliales et développement cérébral

Des études chez l'Humain et le rongeur ont montré une forte association entre l'inflammation néonatale, la réactivité de la microglie, et la survenue de lésions cérébrales et de TND (1). La microglie est une cellule immunitaire qui par l'expression de très nombreux récepteurs, joue un rôle de « senseur » de l'environnement cérébral lui permettant alors d'assurer ces fonctions de maintien de l'homéostasie cérébrale. La microglie en réponse à une perturbation de l'homéostasie peut alors très rapidement modifier son nombre, sa localisation, sa morphologie, sa signature transcriptomique et protéomique, son métabolisme pour adopter un état dit « réactif » nécessaire à la production d'une réponse favorisant un retour rapide à l'homéostasie. Pendant la période correspondant à une naissance prématurée (de 24 à 37 SA), nombre de processus neurodéveloppementaux interviennent et notamment la migration neuronale, le bourgeonnement dendritique, la formation des synapses, la prolifération et différenciation des cellules gliales, etc. Toute perturbation de ces processus par des facteurs intrinsèques ou bien extrinsèques tels que l'inflammation va alors augmenter le risque de survenue de TND. Si la microglie orchestre la réponse immunitaire dans le système nerveux central (SNC) elle joue également un rôle majeur dans le développement et la maturation du SNC (2). Les progéniteurs microgliaux proviennent du sac vitellin et

pénètrent dans le parenchyme cérébral chez l'Homme entre 4,5 et 5,5 SA via les plexus choroïdes, les méninges et les ventricules (1,2). Chez la souris, cet événement se produit à E9,5-E10 (jours embryonnaires). La microglie sera ensuite maintenue localement tout au long de la vie par auto-renouvellement (2). Les populations de microglie présentes pendant la période périnatale ont une identité et une morphologie spécifique ; elles n'ont pour la plupart que peu voire aucune ramification adoptant une morphologie dite « amiboïde ». Elles sont prolifératives et forment des amas, entre la sous-plaque et la plaque corticale où les premières synapses sont détectées, puis dans le corps calleux et autour de la corne antérieure de la partie latérale des ventricules, site des principaux carrefours axonaux (3). Ces populations microgliales ont des caractéristiques transcriptomiques uniques. Elles expriment notamment des gènes impliqués dans le développement neuronal lors des processus d'élagage synaptique dans lesquels elles jouent un rôle prépondérant par la phagocytose active d'éléments synaptiques (1,2). La microglie joue également un rôle critique dans la survie neuronale, la différenciation des précurseurs oligodendrocytaires et la myélinisation. Ces processus nécessitent notamment la libération d'IGF-1 (Insuline Growth Factor 1) par une sous-population de microglie exprimant le CD11C largement présente dans la SB pendant le développement (1,2).

**L'encéphalopathie de la prématurité : une gliopathie ?**

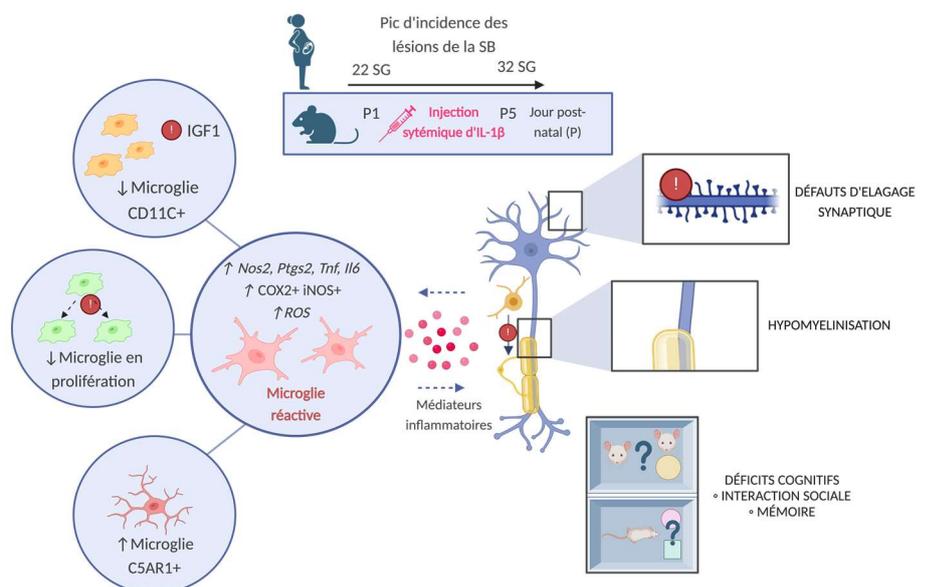
L'accumulation localisée des cellules microgliales explique en grande partie la vulnérabilité de la SB chez les nouveau-nés prématurés. Une réactivité marquée de cette microglie mise en évidence par une augmentation de la taille du soma est d'ailleurs l'une des

caractéristiques classiquement observées dans l'EdP chez l'Humain (3). Cette microglie libère alors de nombreux facteurs (cytokines, espèces réactives de l'oxygène et de l'azote) délétères pour les cellules avoisinantes, bloquant la différenciation et la maturation des oligodendrocytes et les processus de myélinisation (4,5). Des éléments expérimentaux ont également suggéré que la réactivité microgliale induite par l'inflammation systémique perturberait les fonctions développementales de la microglie pouvant favoriser l'émergence de lésions cérébrales et de TND (6,7,8).

**Modéliser l'encéphalopathie du prématuré**

Le lien entre perturbation du développement des oligodendrocytes et réactivité microgliale a été introduit sur la base de modèles rongeurs d'EdP. Le modèle que nous utilisons plus spécifiquement dans notre équipe est un modèle d'inflammation néonatale systémique induite par l'interleukine-1β (IL-1β) chez le souriceau (9). Les processus neurodéveloppementaux qui caractérisent la première semaine de vie chez la souris correspondent chez l'Humain à ceux se produisant lors du troisième trimestre de gestation. Afin de perturber ces processus, notre modèle d'EdP chez le souriceau repose sur des injections systémiques répétées d'IL-1β entre P1 et P5 (jours post-nataux 1 et 5) qui miment alors le syndrome inflammatoire, en période néonatale et modélisent les atteintes cérébrales observées dans les cohortes récentes d'enfants prématurés (9) (Figure 1). Les souris traitées à l'IL-1β présentent une réactivité microgliale (7) et des lésions fines et diffuses de la SB similaires à celles observées dans les études récentes en imagerie chez les enfants prématurés (7, 9, 10). On notera l'apparition d'une oligopathie caractérisée par un blocage de la maturation

**Figure 1 :** Principaux effets d'une exposition précoce à l'inflammation sur les populations microgliales dans le cerveau en développement et leur impact sur le nombre d'épines dendritiques et la myélinisation accompagnant les déficits cognitifs persistants affectant la mémoire et les interactions sociales dans un modèle d'encéphalopathie du prématuré induite par des injections d'interleukine 1 bêta entre le jour post-natal 1 et 5.



des oligodendrocytes sans modification de la prolifération ou de la survie, et des défauts persistants de la myélinisation (9). Les animaux présentent également une réduction du nombre d'interneurones à parvalbumine qui joue de nombreux rôles notamment dans le comportement social, le stress, les émotions (1). Une étude en cours suggère également une altération des épines dendritiques, éléments essentiels de la communication nerveuse. L'analyse du comportement des animaux exposés à l'IL-1 $\beta$  révèle divers déficits cognitifs : diminution des performances mnésiques, troubles anxieux, troubles des interactions sociales (7,9,11) sans handicap moteur (Figure 1).

### La réactivité microgliale à l'inflammation néonatale

L'importance du rôle joué par la réactivité microgliale dans notre modèle d'EdP a été mise en évidence en réalisant une déplétion sélective de la microglie pro-inflammatoire par l'utilisation du chlorure de gadolinium (GdCl<sub>3</sub>) injecté directement dans la substance blanche au niveau du corps calleux à P1 avant la première injection d'IL-1 $\beta$  (7). Cette déplétion a montré un effet protecteur de la réduction de la microglie réactive adoptant un état « pro-inflammatoire » dans la survenue des lésions de la SB. Cette réactivité microgliale à l'inflammation néonatale revêt des caractéristiques propres. Sur le plan morphologique elle se manifeste par une réduction modérée mais significative de l'arborisation naissante de la microglie (7). L'examen des effets de l'inflammation (IL-1 $\beta$ ) sur le « transcriptome » microglial a montré de très nombreuses modifications dans les stades précoces. L'annotation fonctionnelle de ces gènes a révélé une surexpression de gènes inflammatoires à P1 et P5 et une diminution de l'expression de gènes associés aux développements à P5 suggérant que la microglie engagée dans ces processus inflammatoires, se désengage de ses fonctions développementales, conduisant à une « double peine » pour le cerveau en développement (6). La surexpression de gènes inflammatoires concerne plus particulièrement des marqueurs pro-inflammatoires (ARNm codant *Nos2*, *Ptgs2*, *Tnf*, *Il6*) qui se traduit par un nombre significativement augmenté de microglie exprimant la NO synthase inductible (iNOS) et la cyclooxygénase 2 (COX2) et par une production accrue d'espèce réactive de l'oxygène dans notre modèle (7). Une surexpression concomitante de marqueurs immuno-régulateurs (ARNm codant *Il1rn*, *Il4ra*, *Socs3* et *Sphk1*) est également observée. Elle correspond à la mise en place de mécanismes de contrôle et de résolution de la réactivité microgliale et ouvre des perspectives dans l'élaboration de thérapies immuno-modulatrices (7). Mais à l'opposé du cerveau adulte, une grande hétérogénéité des cellules

microgliales a été mise en évidence dans le cerveau en développement nécessitant des études spécifiques pour en appréhender les perturbations en contexte pathologique (1). Les analyses de l'impact de l'inflammation néonatale sur la microglie, utilisant les approches de séquençage des ARN en cellule unique combinées à la cytométrie en flux, ont mis en lumière une perturbation des populations microgliales spécifiques du développement cérébral. Ainsi, les populations de microglie en prolifération et de microglie exprimant le CD11C sont fortement réduites par l'inflammation néonatale (8). La disparition précoce de cette microglie exprimant le CD11C pourrait alors expliquer la diminution drastique de l'expression des ARNm codant *Igf1* par la microglie réactive déjà observée dans notre modèle<sup>7</sup> et participerait au moins en partie au blocage de la maturation des oligodendrocytes (8). En parallèle de cela, nous avons observé une réactivité accrue d'une population émergente de microglie exprimant le récepteur au complément C5AR1 (8). Ces résultats suggèrent donc des changements majeurs dans les trajectoires de développement et les états de réactivité des populations microgliales par l'inflammation néonatale qui pourraient favoriser par différents mécanismes la survenue de TND.

### Moduler la réactivité microgliale pour protéger le cerveau en développement

Est-il alors possible de protéger le cerveau d'un enfant né prématurément et de réduire la survenue de TND en modulant la réactivité microgliale ? Les études réalisées par notre équipe soutiennent cette hypothèse en démontrant chez la souris que des thérapies immuno-modulatrices ciblées pendant l'exposition à l'inflammation sont des stratégies efficaces pour préserver le cerveau des conséquences délétères d'une exposition précoce à cette inflammation. Afin d'identifier les voies moléculaires régulant spécifiquement la réactivité microgliale dans notre modèle pour les cibler, nous avons réalisé une analyse du transcriptome (ARNm) et du micro transcriptome (microARN) de la microglie réactive. Les réseaux d'interactions moléculaires réalisés à partir de ces données de génomique ont montré un enrichissement spécifique des gènes de la voie WNT ((Wingless-Type MMTV Integration Site Family, Member 1) au sein du réseau microglial exposé à l'inflammation néonatale (IL-1 $\beta$ ) ; les gènes de la voie WNT étant régulés à la baisse par l'exposition à IL-1 $\beta$ . Nous avons également identifié 34 miRs microgliaux significativement modulés par l'IL-1 $\beta$ . En croisant nos données du transcriptome avec les cibles potentielles des 34 miRs identifiés, nous avons montré que plus de 40% des ARNm microgliaux dérégulés par l'IL-1 $\beta$  pourraient être le résultat de modifications post-transcriptionnelles induites par ces miRs. L'un de ces miRs

est particulièrement surexprimé par l'inflammation néonatale : le miR-146b-5p appartenant à la famille des miR 146 connue pour agir comme des régulateurs de la réponse inflammatoire favorisant sa résolution dans une grande variété de cellules immunitaires périphériques (10).

Dans l'optique de développer des thérapies immuno-modulatrices nous avons utilisé des nanoparticules présentant une structure tridimensionnelle composée d'ADN (3DNA) capable de lier des microARN de synthèse, des ARN interférant ou des peptides, et spécifiquement captées par la microglie. Ce système nous a permis d'activer la voie WNT/ $\beta$ -caténine dans la microglie en délivrant dans ces cellules le L803mts, un peptide inhibiteur de la GSK3 (7). Cette même stratégie a été utilisée pour surexprimer le mir-146-5p dans la microglie (10). Les effets bénéfiques de l'activation spécifique de la voie WNT/ $\beta$ -caténine ou de la surexpression du miR-146b-5p sur le phénotype microglial, la myélinisation et les déficits cognitifs dans notre modèle d'EdP suggèrent que de tels approches pourraient être efficace pour protéger le cerveau en développement.

De tels résultats soulignent donc l'importance des thérapies immuno-modulatrices dans les lésions du cerveau en développement mais ouvrent également des pistes pour de futurs travaux axés sur les traitements post-lésionnels des atteintes de la substance blanche. En effet au-delà des interventions précoces visant à prévenir

la survenue de telles lésions, nous développons actuellement des stratégies réparatrices en ciblant encore la microglie qui possède d'étonnantes capacités à maintenir l'homéostasie cérébrale et à réparer le cerveau.

juliette.van-steenwinckel@inserm.fr  
ariane.heydari-olya@inserm.fr

#### Références

- (1) Van Steenwinckel J, et al. (2024) *Glia*. 72(3):475-503. doi:10.1002/glia.24474
- (2) Thion MS, et al. (2018) *Science*.; 362(6411):185-189. doi:10.1126/science.aat0474
- (3) Verney C, et al. (2012) *J Neuropathol Exp Neurol*. 71(3):251-264. doi:10.1097/NEN.0b013e3182496429
- (4) Hagberg H, et al. (2015) *Nat Rev Neurol*. 11(4):192-208. doi:10.1038/nrneurol.2015.13
- (5) Van Tilborg E, et al. (2016) *Prog Neurobiol*. 136:28-49. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.11.002
- (6) Krishnan ML, et al. (2017) *Nat Commun*. 8(1):428. doi:10.1038/s41467-017-00422-w
- (7) Van Steenwinckel J, et al. (2019) *Brain J Neurol*. 142(12):3806-3833. doi:10.1093/brain/awz319
- (8) Dufour A, et al. (2024) *Brain, Behavior, and Immunity*. 123:466-482. doi:10.1016/j.bbi.2024.09.019
- (9) Favrais G, et al. (2011) *Ann Neurol*. 70(4):550-565. doi:10.1002/ana.22489
- (10) Bokobza C, et al. (2022) *Ann Neurol*. 2022;91(1):48-65. doi:10.1002/ana.26263
- (11) Veerasammy S, (2020) *Brain Behav Immun - Health*.; 7:100106. doi:10.1016/j.bbih.2020.100106

# Les astrocytes dans les maladies cérébrales

CAROLE ESCARTIN

NeuroPSI. UMR9197. CNRS, Univ. Paris-Saclay. 151, route de la Rotonde. 91400 Saclay. France

## Signalisation, impact sur les neurones et intérêt thérapeutique

L'astrocyte est un type de cellule gliale fondamental pour le fonctionnement du cerveau. Ces cellules sont présentes dans l'ensemble du système nerveux central des mammifères et de nombreux vertébrés (1). Grâce à leur morphologie extrêmement ramifiée, ils sont en étroit contact avec l'ensemble des cellules cérébrales et en particulier avec les synapses neuronales dont ils régulent l'activité et la plasticité. Les astrocytes sont donc des éléments importants à considérer pour comprendre les capacités computationnelles du système nerveux central (2).

## Les astrocytes : des biosenseurs de situations anormales

En plus des remarquables propriétés des astrocytes détaillées dans les autres articles de ce dossier, ces cellules gliales présentent la capacité de détecter de façon très rapide une gamme extrêmement large de stimuli témoignant d'une situation pathologique, et d'y réagir de façon spécifique, on parle alors de réactivité astrocytaire ou d'astrogliose réactive (3).

Cette capacité des astrocytes à détecter et à répondre à des signaux anormaux est connue depuis plus d'un siècle et a été décrite dans des conditions pathologiques extrêmement variées (maladies neurodégénératives, accidents vasculaires cérébraux, tumeurs cérébrales, traumatismes, etc.). Cela se traduit par des changements morphologiques des astrocytes, visibles par différents types de marquages (coloration de Golgi, marquage des filaments intermédiaires comme la GFAP, expression de protéines fluorescentes exogènes, comme la *green fluorescent protein*, figure 1). Mais les astrocytes réactifs présentent aussi un remodelage majeur de leur

transcriptome et des modifications significatives de leurs nombreuses fonctions.

Ces changements importants du profil moléculaire des astrocytes sont contrôlés par des réseaux complexes de voies de signalisation. Ceux-ci impliquent des changements des taux de calcium intracellulaire et de phosphorylation de protéines intermédiaires, l'activation de seconds messagers et *in fine*, l'activation de facteurs de transcription et potentiellement de régulateurs épigénétiques qui vont durablement changer les astrocytes (4). Certaines voies de signalisation sont bien connues (voies JAK-STAT, NF-κB...), mais leur dynamique, leurs potentielles interactions et la capacité des astrocytes à utiliser ces voies en conditions pathologiques restent à établir. De plus, les signaux moléculaires, chimiques ou mécaniques qui activent ces voies en amont et leur spécificité sont mal compris, en particulier dans des pathologies multifactorielles complexes où plusieurs types cellulaires dysfonctionnent de concert et libèrent un panel de molécules actives susceptible d'activer les astrocytes. Parmi les inducteurs classiques de la réactivité astrocytaire, figurent les cytokines et chémokines (interleukines, *tumor necrosis factor*, etc.), les neurotransmetteurs lorsqu'ils sont produits de façon anormale (glutamate, ATP), les protéines agrégées (peptide amyloïde), et même des signaux mécaniques (torsion, étirement) perçus par des mécanorécepteurs spécifiques comme *Piezo-1*.

## Des changements majeurs, à des échelles de temps variées

L'importance de la signalisation calcique dans la physiologie astrocytaire est bien décrite. Elle agit relativement rapidement (de l'ordre de centaines de millisecondes ou de secondes), alors que les voies de signalisation conduisant à l'activation de facteurs de

transcription régulent l'expression des gènes sur des échelles de temps allant de dizaines de minutes à des années, dans le cas des maladies chroniques. Ainsi, les astrocytes peuvent répondre rapidement à des stimuli pathologiques et maintenir leur état réactif tant que la situation pathologique n'est pas résolue.

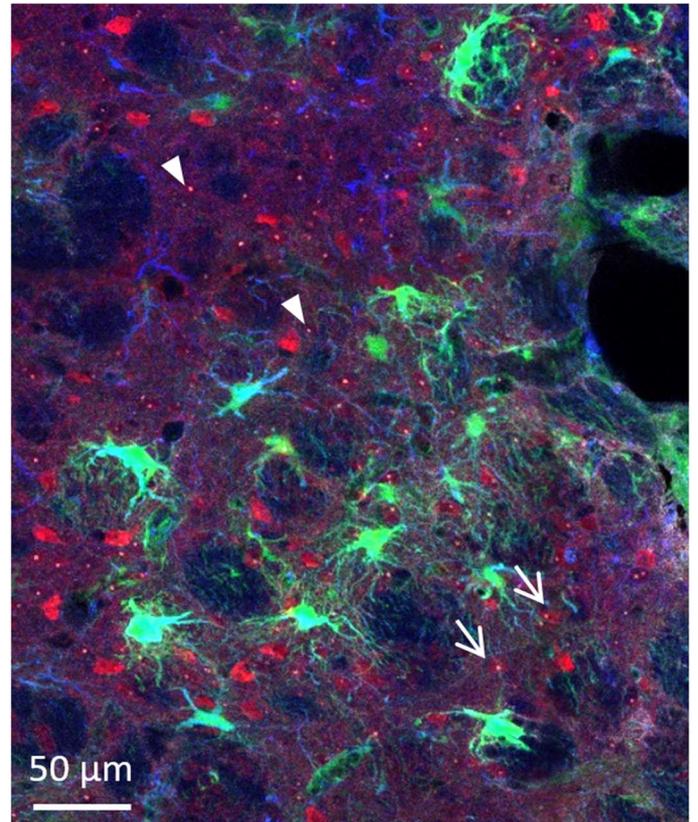
Certains gènes induits dans les astrocytes réactifs sont communs à des situations pathologiques très variées. Ils sont ainsi utilisés comme un marqueur de la réactivité astrocytaire (GFAP, cytokines, etc.). D'autres gènes peuvent être également régulés à la baisse. Cependant, aucun marqueur de réactivité, même l'induction de GFAP, ne peut être considéré comme un indicateur certain ou universel. En effet, les taux de GFAP peuvent varier en fonction de stimuli physiologiques (rythmes circadiens, activité neuronale, régulation hormonale) et ils sont très variables dans un cerveau sain entre régions et espèces, compliquant l'interprétation de variation de GFAP (3). Il est donc indispensable d'évaluer un ensemble de paramètres (morphologie, expression de plusieurs marqueurs de réactivité au niveau de l'ARNm et de la protéine) de manière à caractériser précisément le statut moléculaire des astrocytes considérés. En effet, les changements de transcriptome dépendent du contexte. Par exemple, l'étude princeps de Zamanian *et al.* a montré que moins de la moitié des gènes induits dans les astrocytes corticaux de souris par une occlusion de l'artère cérébrale moyenne étaient communs à ceux induits par une exposition au lipopolysaccharide, qui mime une infection bactérienne (5). Au final, les effets potentiels de ces changements moléculaires à large échelle sur la physiologie astrocytaire elle-même et secondairement sur les cellules avoisinantes sont multiples. Il peut s'agir d'une perte des fonctions homéostatiques normales de l'astrocyte (recapture de neurotransmetteurs, détoxification de métabolites, apport en substrats énergétiques) mais aussi de gain de nouvelles fonctions (libération de molécules actives ou neurotoxiques). Le défi maintenant est d'identifier précisément les voies de signalisation et les médiateurs clés qui régulent chacun de ces changements fonctionnels importants.

### Quels sont les effets des astrocytes réactifs sur les cellules environnantes ?

Une littérature foisonnante illustre maintenant la diversité des effets potentiels des astrocytes en condition pathologique, qui peuvent être globalement bénéfiques délétères ou neutres.

Par exemple, dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, il a été montré que les astrocytes contribuent à des déficits métaboliques qui altèrent l'activité des neurones,

qu'ils perturbent la plasticité synaptique, provoquent un déficit de régulation fonctionnelle des capillaires sanguins, et ne détoxifient pas aussi efficacement certaines molécules potentiellement toxiques (peptides amyloïdes, glutamate, espèces réactives de l'oxygène) (6). Toutes ces observations semblent indiquer que les astrocytes deviennent « malades » eux-aussi, en cas de pathologie cérébrale et perdent leurs fonctions protectrices habituelles.



**Figure 1** : Image d'astrocytes réactifs (vert) surexprimant la GFAP (bleu) dans le striatum de souris modèles de la maladie de Huntington. Les neurones sont marqués en rouge (DARPP32) et les points blancs correspondent à des agrégats de Huntingtine mutante nucléaire (flèches) ou cytoplasmiques (tête de flèche). (Crédits: MA. Carrillo de Sauvage).

Mais comme énoncé précédemment, les astrocytes peuvent aussi acquérir des fonctions bénéfiques et protectrices en conditions pathologiques. Par exemple, ils contribuent à la formation d'une cicatrice gliale qui permet la fermeture d'une lésion du parenchyme cérébral et une récupération plus efficace (7). De même, dans la maladie de Huntington, les astrocytes aident les neurones à éliminer la protéine Huntingtine mutante, qui est responsable de cette maladie (figure 1, 8). Au final, il est donc impossible de connaître *a priori* l'effet des astrocytes dans une pathologie, d'autant que leur rôle peut varier en fonction du stade de la maladie, de la région cérébrale affectée, ou bien sûr aussi de différents facteurs environnementaux qui dépendent de la personne malade.

Un autre facteur de complexité est l'hétérogénéité moléculaire et fonctionnelle des astrocytes qui ne forment

pas une population homogène mais adoptent un profil spécifique de la région cérébrale où ils résident et du circuit dans lequel ils sont impliqués (9). Si les astrocytes sont déjà différents entre eux, ils pourront alors réagir de façon divergente à un même stimulus et avoir des effets variés sur les cellules autour d'eux.

### Des stratégies thérapeutiques qui tirent profit de la plasticité astrocytaire

On peut donc imaginer des stratégies thérapeutiques ciblant des voies de signalisation précises pour « forcer » les astrocytes à adopter un profil fonctionnel protecteur pour les neurones vulnérables, dans une large palette de pathologies cérébrales pour lesquelles les astrocytes jouent un rôle au cours du processus pathologique lui-même ou dans la récupération post-lésionnelle (ex : accidents vasculaires cérébraux, trauma, maladies neurodégénératives, tumeurs cérébrales). Des expériences de criblage *in vitro*, basées sur des astrocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) sont des approches extrêmement puissantes pour identifier des composés pharmacologiques qui modulent favorablement une fonction astrocytaire mesurable *in vitro* (libération de molécules d'intérêt, phagocytose des synapses par exemple) (10). La validation *in situ*, dans des modèles animaux pertinents, devient alors indispensable, pour reproduire l'environnement complexe, multi-cellulaire et circuit-spécifique propre à la maladie considérée.

À ce jour, plusieurs essais cliniques thérapeutiques ciblant les astrocytes ont été réalisés ou sont en cours. Certains visent à restaurer les fonctions normales des astrocytes comme la recapture de glutamate (11), ou à inhiber l'activité pro-métastatique de certains astrocytes (12). Il est probable que des stratégies combinées, ciblant à la fois les astrocytes mais aussi les neurones ou les autres cellules affectées dans la pathologie aient une meilleure efficacité.

Au final, les astrocytes sont des partenaires essentiels pour les neurones. Ils peuvent eux-mêmes être altérés en conditions pathologiques mais présentent aussi une forte résilience et une capacité d'adaptation par des changements à de multiples niveaux. Il s'agit maintenant de mieux comprendre ces réponses pour les exploiter à des fins thérapeutiques.

carole.escartin@cnr.fr

### Références

- (1) Nimmerjahn A & Bergles DE. (2015) *Curr Opin Neurobiol* 32, 95-106
- (2) Murphy-Royal C, et al. (2023) *Nat Neurosci* 26, 1848-1856
- (3) Escartin C, et al. (2021) *Nat Neurosci* 24, 312-325
- (4) Burda JE, et al. (2022) *Nature* 606, 557-564
- (5) Zamanian JL, et al. (2012) *J Neurosci* 32, 6391-410
- (6) Lee HG, et al. (2022) *Nat Rev Drug Discov* 21, 339-358
- (7) O'Shea TM, et al. (2017) *J Clin Invest* 127, 3259-3270
- (8) Abjean L, et al. (2023) *Brain* 146, 149-166
- (9) Ben Haim L & Rowitch DH. (2017) *Nat Rev Neurosci* 18, 31-41
- (10) Clayton BLL, et al. (2024) *Nat Neurosci* 27, 656-665
- (11) Berry JD, et al. (2013) *PLoS One* 8, e61177
- (12) Priego N, et al. (2018) *Nat Med* 24, 1024-1035

# Cellules gliales et gliomes

EMMANUELLE HUILLARD

Institut du Cerveau, Paris, France

Les gliomes sont des tumeurs composées de cellules tumorales présentant des caractéristiques de cellules gliales. Les cellules de gliomes sont hétérogènes et dotées de plasticité phénotypique et fonctionnelle, rendant leur ciblage thérapeutique difficile. Comme leurs homologues du cerveau sain, les cellules de gliomes interagissent de manière complexe et bidirectionnelle avec les cellules de leur environnement, dont les cellules endothéliales, immunitaires et les neurones.

Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes chez l'adulte. Ces tumeurs représentent un groupe hétérogène présentant des caractéristiques de cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes). La classification OMS distingue trois grandes classes de gliomes diffus de l'adulte : les glioblastomes (GBM), les oligodendrogliomes et les

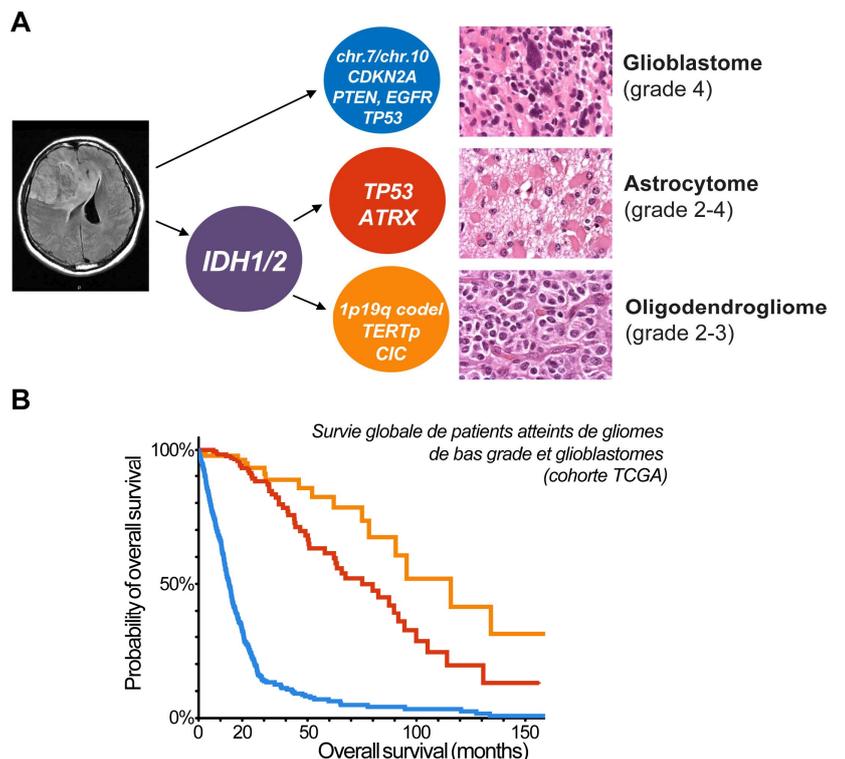
astrocytomes, classifiés sur la base des altérations génétiques et de l'histologie (1) (Figure 1).

Les GBM sont les formes les plus fréquentes et les plus sévères de gliomes. Alors que ces tumeurs sont relativement rares, elles sont responsables d'un taux élevé de mortalité liée au cancer. En effet, en dépit d'une réponse initiale aux traitements de radiothérapie et chimiothérapie, la majorité des tumeurs récidive, portant la survie des patients à 14 mois après le diagnostic (1).

Les astrocytomes et oligodendrogliomes ont un meilleur pronostic mais progressent néanmoins fréquemment vers des formes plus agressives de tumeurs (Figure 1).

Alors que les altérations génétiques des gliomes sont relativement bien caractérisées, les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'initiation et le développement de ces tumeurs restent mal compris.

**Figure 1:** Classification et taux de survie des gliomes diffus de l'adulte (Organisation mondiale de la Santé, 2021). (A) Les gliomes sont classifiés selon leurs altérations génétiques (indiquées dans les cercles de couleur) et leurs caractéristiques morphologiques (visibles sur les colorations hématoxyline et éosine). Les altérations les plus fréquentes des GBM sont : gain du chromosome 7 (chr.7) et perte du chromosome 10 (chr.10), perte des gènes cyclin dependent kinase inhibitor 2 A (CDKN2A), Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN), Tumor Protein 53 (TP53), amplification de Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Les astrocytomes et oligodendrogliomes sont caractérisés par des mutations des gènes Isocitrate Deshydrogenase 1 ou 2 (IDH1/2), ainsi que des gènes TP53 et Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked (ATRX) pour les astrocytomes et une codeletion des bras chromosomiques 1p et 19q, des mutations du promoteur du gène Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) et de Capicua (CIC) pour les oligodendrogliomes. (B) Courbes de survie de patients de la cohorte du Cancer Genome Atlas (TCGA) de gliomes de bas grade (astrocytomes et oligodendrogliomes) et glioblastomes. Les glioblastomes, en bleu, sont associés à un moins bon taux de survie.



## Cellules d'origine des gliomes.

Plusieurs populations cellulaires seraient à l'origine des gliomes : les cellules souches neurales et leurs descendants immédiats, les progéniteurs neurax, ainsi que les cellules gliales tels que les astrocytes et les précurseurs d'oligodendrocytes (oligodendrocyte precursor cell : OPC) (2). Contrairement aux neurones, ces différentes populations cellulaires retiennent un potentiel de prolifération et de plasticité, dans les cerveaux postnatal et adulte (3). Dans les gliomes de haut-grade tels que les glioblastomes, les données de la littérature suggèrent que les cellules souches/progéniteurs neurax seraient probablement les premières cellules mutées. En effet, l'inactivation de gènes suppresseurs mutés dans les GBM (*TP53*, *NF1*, *PTEN*, *RB*) dans les cellules souches/progéniteurs neurax induit la formation de gliomes de haut grade dans des modèles murins (2). Il est intéressant de noter que même si la cellule initialement mutée est une cellule souche/progéniteur neural, plusieurs études dans les modèles murins montrent que les cellules tumorales en prolifération aux stades précoces de la gliomagenèse sont très majoritairement des cellules présentant des caractéristiques morphologiques et transcriptomiques d'OPC (OPC-like) (4,5). Ces données suggèrent que les cellules du lignage OPC sont à l'origine de la transformation tumorale menant au développement des gliomes. Ces conclusions sont étayées par des études sur des prélèvements de tumeurs de patients. En effet, le séquençage profond de prélèvements de GBM et de zone sous-ventriculaire du même patient ont montré que les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire présentent, à bas bruit, des mutations retrouvées dans les tumeurs appariées (ex : mutations du promoteur *TERT*, *EGFR*, *PTEN* et *TP53*) suggérant que ces cellules évoluent vers le GBM (6). Ensuite, la transplantation de cellules de gliomes de patients exprimant le marqueur NG2, caractéristique des OPC, induit le développement de tumeurs chez les souris immunodéprimées, contrairement aux cellules n'exprimant pas NG2 (5). L'ensemble de ces données suggère un modèle dans lequel la cellule initiale touchée par les premières mutations serait une cellule souche neurale, qui accumulerait des mutations et, une fois le stade OPC atteint, se développerait pour former une tumeur (Figure 2).

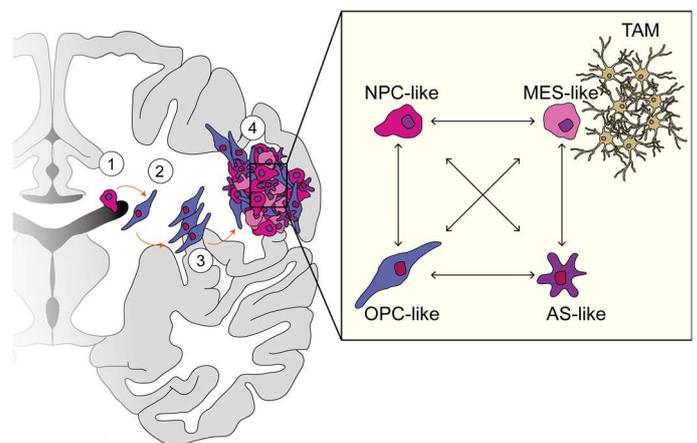
## Hétérogénéité des cellules de gliomes.

Une fois que la tumeur est établie, les interactions complexes entre les cellules tumorales et leur microenvironnement conduisent au développement et à l'évolution de la tumeur. La tumeur ainsi formée comporte une importante hétérogénéité de types cellulaires et de

populations de cellules exprimant des marqueurs de cellules souches.

Sur la base de l'expression de marqueurs de cellules souches neurales normales, il a longtemps été proposé que les gliomes dérivent et sont propagés par des populations de cellules souches neurales malignes. Cette notion a été entretenue par le fait que les cellules tumorales cultivées de la même manière que les cellules souches neurales normales (cultures de neurosphères, en présence de facteurs de croissance) pouvaient reconstituer des tumeurs lorsqu'elles sont greffées chez la souris immunodéprimée.

Cependant, les marqueurs « souche » ne sont pas exclusivement spécifiques des populations de cellules souches neurales mais peuvent être exprimés par d'autres populations de cellules gliales (Ex : A2B5, CD133, CD15, ITGA6). En réalité, l'expression de marqueurs et de programmes transcriptomiques de cellules souches caractérise un « état », plutôt qu'un type, cellulaire, que peuvent acquérir de nombreuses populations cellulaires. Au cours de la dernière décennie, des progrès considérables ont été réalisés pour comprendre la base de cette hétérogénéité intra-tumorale. Récemment, plusieurs études utilisant des approches transcriptomiques à l'échelle de la cellule unique ont identifié, au sein d'une même tumeur, un gradient continu d'états cellulaires des cellules de glioblastomes sur la base de leur niveau de différenciation, leur programmes métaboliques, développementaux (états NPC-like, OPC-



**Figure 2: Modèle du développement tumoral des glioblastomes.**

La mutation interviendrait dans une cellule souche de la zone sous-ventriculaire (1), qui accumulerait des mutations puis évoluerait en OPC (2). Les OPC mutés migreraient et s'amplifieraient pour former une tumeur (3). La tumeur ainsi établie (4) montre une forte hétérogénéité intratumorale et comporte des populations cellulaires exprimant des programmes développementaux ressemblant aux progéniteurs neurax (neural precursor like : NPC-like), aux OPC (oligodendrocyte precursor like : OPC-like), aux astrocytes (astrocyte like : AS-like) et aux cellules mésenchymateuses (Mesenchymal-like : MES-like). L'état MES-like est influencé par les cellules myéloïdes associées aux tumeurs (Tumor associated macrophage/microglia : TAM).  
Figure adaptée de Magne et al. (2).

like, Astrocyte-like) ou inflammatoires (état mesenchymal-like) (7,8). De manière frappante, les populations cellulaires isolées sur la base de marqueur de chaque état peuvent initier une tumeur chez des souris et donner naissance aux quatre états dans une distribution similaire à celle trouvée dans l'échantillon du patient. Cette plasticité d'états est influencée par les altérations génétiques, épigénétiques et le microenvironnement immunitaire (7) (Figure 2). L'ensemble de ces données met en évidence le degré de plasticité extrême des cellules tumorales, qui explique la résistance notoire de ces tumeurs aux traitements.

### Interactions des cellules de gliomes avec le microenvironnement cérébral.

Dans les gliomes, les cellules tumorales interagissent avec de multiples types cellulaires qui constituent un environnement favorable pour la tumeur. Ce microenvironnement est composé de cellules non néoplasiques, telles que les vaisseaux sanguins, les cellules immunitaires (microglies, macrophages périphériques, lymphocytes infiltrants), les composants de la matrice extracellulaire et les cellules neurales (astrocytes, oligodendrocytes, neurones). Les cellules tumorales interagissent étroitement avec les cellules endothéliales de manière bidirectionnelle. Les cellules endothéliales favorisent la croissance des neurospheres de gliomes *in vitro* et la propagation des tumeurs cérébrales *in vivo*. Les cellules de gliomes expriment des niveaux élevés de facteurs angiogéniques (VEGF) pour soutenir la formation de nouveaux vaisseaux à partir des cellules endothéliales (2).

Le système immunitaire constitue une barrière que les cellules tumorales doivent contourner pour assurer leur croissance. L'environnement du gliome est globalement immunosuppresseur : il contient des niveaux élevés de cellules T régulatrices et de cytokines sécrétées par les cellules tumorales qui limitent l'activité antitumorale des lymphocytes T. De plus, les lymphocytes Natural Killer (NK) sont non fonctionnels dans les glioblastomes. Les microglies/macrophages associés aux tumeurs (TAM), qui regroupent les microglies résidentes du cerveau et les macrophages périphériques, représentent jusqu'à 30 % de toutes les cellules dans les glioblastomes humains. Les cellules de gliomes sécrètent des chimioattractants pour les TAM, tels que monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), stromal cell derived factor-1 (SDF-1) ou colony stimulating factor-1 (CSF-1). En retour, les TAM libèrent des cytokines qui favorisent l'angiogenèse, le remodelage de la matrice extracellulaire, ou la migration tumorale (9). De plus, les TAM exercent des rôles immunosuppresseurs sur les lymphocytes T et favorisent la conversion phénotypique de cellules tumorales vers un

état inflammatoire (7). Il existe une grande diversité de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral et le rôle de cette hétérogénéité dans la progression tumorale et la réponse au traitement reste à élucider.

Récemment, plusieurs études ont décrit les mécanismes des interactions entre cellules de gliomes et neurones. Dans le cerveau normal, l'activité neuronale induit la prolifération et la différenciation des OPC. De la même manière, l'activité neuronale stimule, via la libération de Neuroigin 3 (NLGN3), l'initiation et la croissance tumorale dans des modèles de gliomes (10). De manière intrigante, les cellules de gliome expriment des gènes synaptiques tels que les gènes de récepteurs au glutamate (Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 1 : GRIN1 ; Glutamate Receptor, Ionotropic, AMPA 1-3: GRIA1-3) ou de gènes de structure postsynaptique (Discs Large MAGUK Scaffold Protein 4 : DLG4) et établissent des connexions synaptiques fonctionnelles avec les neurones. Les synapses glutamatergiques créées favorisent la prolifération et l'invasion tumorales (10). De plus, les cellules de gliomes, en sécrétant des molécules favorisant la synaptogenèse (TSP1, GPC3) favorisent une hyperexcitabilité neuronale dans des modèles murins (10). Ces exemples illustrent la complexité des interactions entre cellules de gliomes et leur microenvironnement, ouvrant la perspective de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces tumeurs

emmanuelle.huillard@icm-institute.org

### Références

- (1) Louis DN, et al. (2021) *Neuro Oncol.*; 23(8):1231–51.
- (2) Magne N, et al. (2021) *Glioblastoma Stem Cells. In: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. River Publishers.. p. 579–602.*
- (3) Bergles DE, Richardson WD. (2016) *Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet].*; 8(2):a020453. <http://cshperspectives.cshlp.org/>
- (4) Liu C, et al. (2011) *Cell [Internet].*; 146(2):209–21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411006568>
- (5) Persson AI, et al. (2010) *Cancer Cell [Internet].*; 18(6):669–82. <http://www.cell.com/article/S1535610810004356/fulltext>
- (6) Lee JH, et al. (2018) *Nature [Internet].* 560(7717):243–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0389-3>
- (7) Mirzaei R, Yong VW. (2022) *Trends Mol Med.* 28(11):951–63.
- (8) Hubert CG, Lathia JD. (2021) *Nat Cancer.* 2(2):135–7.
- (9) Hambardzumyan D, et al. (2016) *Nat Neurosci.* 29;19(1):20–7.
- (10) Winkler F, et al. (2023) *Cell* 186(8):1689–707.

# La reprogrammation directe des cellules gliales en neurones pour le traitement des maladies cérébrales

MARIE D'ORANGE & CHRISTOPHE HEINRICH

Institut Cellules Souches et Cerveau (SBRI), Inserm U1208, 69500 Bron, France

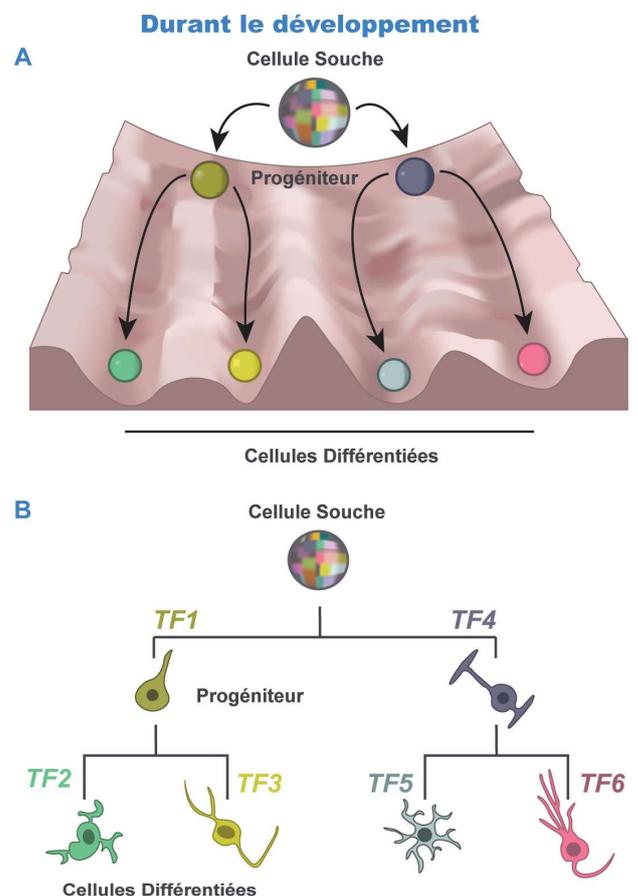
## Pallier le défaut de régénérescence cérébrale

Contrairement à d'autres organes, le cerveau humain adulte ne possède pas de capacités intrinsèques de régénérescence. Lorsque des neurones meurent, suite à une lésion ou lors d'une maladie, ceux-ci ne sont donc pas remplacés. Un certain degré de plasticité cérébrale existe, notamment via la réorganisation des réseaux de neurones, mais elle reste bien souvent insuffisante pour pallier à l'absence des neurones perdus comme dans le cas de lésions massives de type AVC ou de maladies neurodégénératives qui, faute de traitement curatif progressent inévitablement. Il existe donc un besoin pour des stratégies thérapeutiques nouvelles visant à régénérer les neurones perdus.

Dans de nombreuses pathologies, la mort neuronale est accompagnée d'une glieuse réactionnelle, processus neuro-inflammatoire correspondant à l'activation et la prolifération des cellules gliales voisines. Serait-il possible de tirer profit de cette source cellulaire présente en abondance au site de la lésion ? Pourrait-on envisager de convertir ces cellules gliales en nouveaux neurones qui s'intégreraient dans les réseaux neuronaux pathologiques afin de restaurer les fonctions cognitives ? En effet, la reprogrammation cellulaire directe de ces cellules gliales en nouveaux neurones dit « neurones induits » a émergé comme une stratégie prometteuse pour la réparation du cerveau. Nous présentons ici cette approche et les derniers développements dans le domaine.

## Déterminer et maintenir l'identité d'une cellule

Avant d'envisager de reprogrammer l'identité d'une cellule, il convient de comprendre comment celle-ci est



**Figure 1 :** (A) Selon C. H. Waddington, la trajectoire de différenciation d'une cellule souche en différents types cellulaires peut être représentée par une bille dévalant une colline. Chaque trajectoire de différenciation (représentée par une vallée) est séparée par des collines représentant les barrières épigénétiques permettant le maintien de l'identité cellulaire à l'âge adulte. (B) Ce processus hiérarchique est contrôlé par des cascades de facteurs de transcription (TF) qui vont progressivement restreindre la cellule à une voie de différenciation ou une autre.

établie et maintenue. La théorie classique élaborée par C. H. Waddington (Figure 1) présente la différenciation de cellules souches en différents types cellulaires comme un processus unidirectionnel et irréversible dans lequel le potentiel de la cellule est progressivement restreint le long de la trajectoire de différenciation jusqu'à atteindre son identité mature (1).

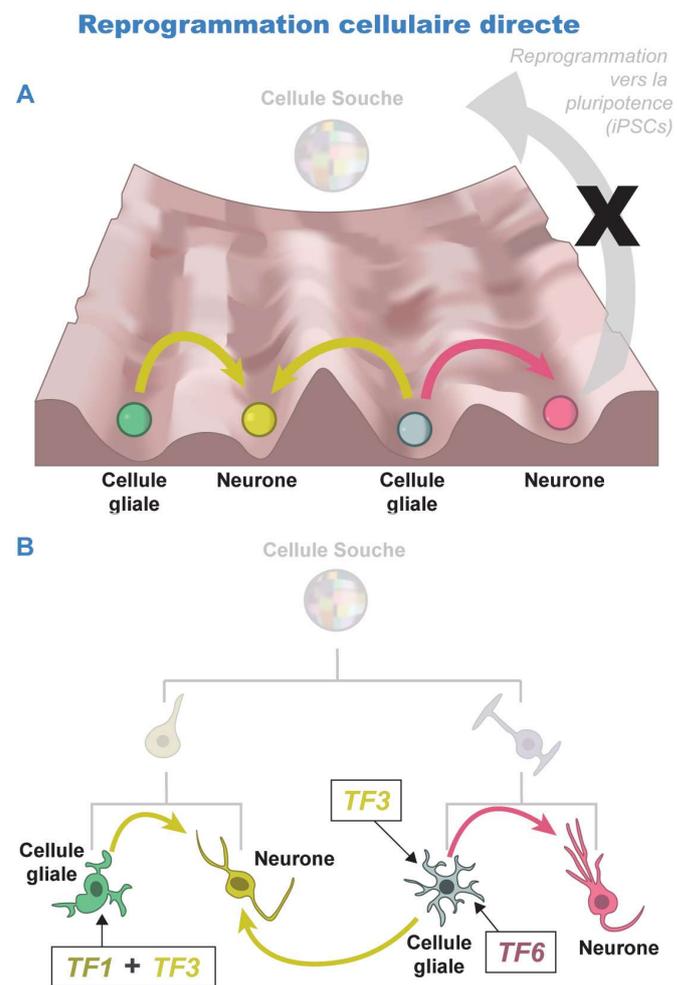
Ce processus est dirigé par des cascades de facteurs de transcription. Ces protéines de liaison à l'ADN vont contrôler l'induction et le maintien de l'expression de gènes spécifiques à chaque type cellulaire, permettant ainsi de diriger les cellules vers l'une ou l'autre voie de différenciation. Ce processus de différenciation, ainsi que le maintien de l'identité de la cellule différenciée, sont également influencés par de nombreux facteurs épigénétiques, c'est-à-dire des marques régulant l'accessibilité de certaines zones de chromatine et donc de certains gènes. Chaque cellule différenciée présente donc un paysage épigénétique spécifique permettant de maintenir son identité stable en assurant que seuls les gènes associés à cette identité peuvent s'exprimer (1).

**Par-delà Waddington : la reprogrammation cellulaire**

Remettant en cause le caractère irréversible de la différenciation cellulaire (1), les travaux de K. Takahashi & S. Yamanaka en 2006 ont démontré la possibilité de générer des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) à partir de fibroblastes par la surexpression de 4 facteurs de transcription (Oct4, Sox2, c-Myc, et Klf4), connus pour être exprimés par les cellules souches embryonnaires durant le développement (2). Plus tard, d'autres études ont démontré qu'il était aussi possible de reprogrammer directement un type cellulaire différencié (cellule A) en un autre (cellule B), sans passer par l'état pluripotent, en surexprimant dans la cellule A d'origine un ou des facteur(s) de transcription contrôlant l'identité de la cellule B d'arrivée (1). Ces données confirment la capacité des facteurs de transcription surexprimés à dépasser la barrière épigénétique qui garde l'identité cellulaire (Figure 2).

Serait-il alors possible de convertir par reprogrammation directe les cellules gliales pour régénérer les neurones perdus? En 2010 nous avons effectivement démontré que la surexpression d'un seul facteur de transcription dans des astrocytes de souris en culture induisait leur conversion en neurones fonctionnels (3). De manière cohérente avec ce qui est observé lors du développement, le type de neurone généré dépend du facteur utilisé (Figure 2) : les astrocytes surexprimant Dlx2 sont convertis en neurones GABAergiques inhibiteurs, alors que ceux surexprimant Neurog2 sont transformés en neurones glutamatergiques excitateurs.

Depuis 2013 jusqu'à nos jours, de nombreuses études dont les nôtres ont démontré que cette reprogrammation directe pouvait également être réalisée *in vivo* chez le rongeur (4-8). Ainsi, différents types de cellules gliales (astrocytes, glies NG2, microglies) ont pu être convertis en différents types de neurones (glutamatergiques, GABAergiques, dopaminergiques) dans plusieurs régions cérébrales, et ce à la fois dans le cerveau sain et en conditions pathologiques (4). Cette capacité à générer directement *in situ* des neurones induits à partir des cellules gliales proliférant au site de la lésion présente plusieurs avantages pour la réparation du cerveau. Comparée à une stratégie impliquant des cellules souches pluripotentes par exemple, qui nécessite le recours à une greffe, la reprogrammation directe est plus rapide, plus efficace et ne présente pas de risque de rejet.



**Figure 2 :** (A) La reprogrammation cellulaire directe permet d'induire la conversion directe d'un type cellulaire (par exemple une cellule gliale) en un autre (par exemple un neurone) sans passer par un état de cellule souche pluripotente. (B) Cette reprogrammation est couramment induite grâce à la surexpression dans les cellules gliales de facteurs de transcription (TF) connus pour être impliqués dans la différenciation des neurones durant le développement. Le type de neurone généré (inhibiteur ou excitateur) est déterminé par le ou les facteur(s) de transcription utilisé(s) qui, influencé par d'autres éléments, dirigera la cellule reprogrammée dans l'une ou l'autre voie de différenciation.

## La reprogrammation cellulaire directe : un outil pour la réparation du cerveau

Pour espérer avoir un impact fonctionnel, un neurone induit doit cependant respecter plusieurs critères :

Tout d'abord, il faut que celui-ci acquière la même identité que le neurone perdu car la fonctionnalité d'un neurone est intrinsèquement liée à son identité. Celle-ci va déterminer notamment le type de molécule utilisée pour communiquer avec d'autres cellules (glutamate, GABA), et donc comment le neurone module l'activité de ces cellules (excitation, inhibition). Au sein d'une même classe neuronale, on peut encore distinguer plusieurs sous-types qui n'auront pas les mêmes propriétés électriques ou se connecteront à un type de cellule différent, ceci étant déterminé notamment par leur localisation et l'expression de certaines molécules (calrétinine ou somatostatine pour les neurones inhibiteurs par exemple).

L'environnement cérébral peut également influencer, au même titre que les facteurs de transcription, la reprogrammation glie-neurone. Par exemple, la reprogrammation d'un même type de cellule gliale, la glie NG2, en neurones induits nécessite différentes combinaisons de facteurs selon que celle-ci s'effectue dans le cortex lésé, l'hippocampe épileptique ou le striatum sain (5–7). Et, alors que seuls des neurones GABAergiques sont générés dans l'hippocampe épileptique (7), des neurones à la fois GABAergiques et glutamatergiques sont observées dans le striatum (6).

La deuxième caractéristique que doivent posséder les neurones induits pour avoir un impact fonctionnel est d'être intégrés dans les réseaux cérébraux. Par des techniques de traçage synaptique, il a été démontré que les neurones induits générés dans le striatum et l'hippocampe recevaient effectivement des connexions synaptiques de la part des neurones endogènes (6, 7). Les neurones induits montraient par ailleurs des variations de leur activité électrique, suggérant qu'ils

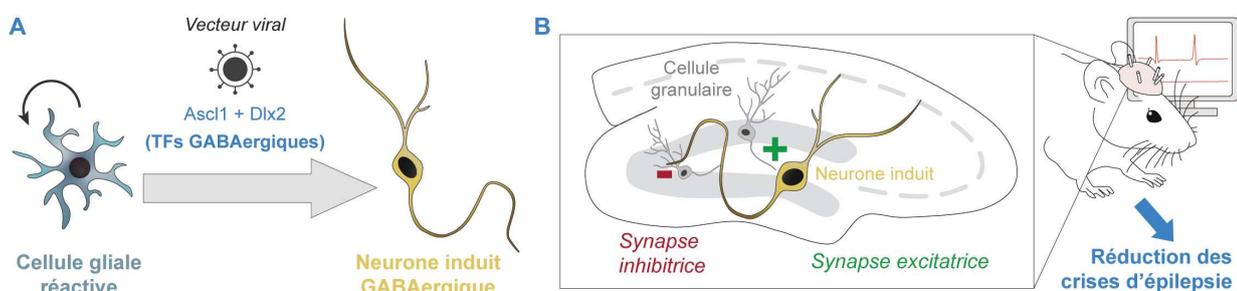
étaient capables d'intégrer l'information provenant des neurones environnants.

Mais dans une visée thérapeutique, il est capital que les neurones induits se connectent en retour aux neurones endogènes afin de pouvoir moduler leur activité électrique, comme notre équipe l'a démontré dans une récente étude réalisée dans un modèle rongeur d'épilepsie (7). En effet, nous avons pu démontrer que les cellules gliales proliférant dans l'hippocampe de souris épileptiques peuvent être reprogrammées en neurones induits GABAergiques (Figure 3) recevant de nombreuses connexions des cellules environnantes. De manière remarquable, ces neurones induits établissent en retour des connexions synaptiques inhibitrices sur les cellules granulaires, permettant de directement réduire l'activité de ces neurones responsables des crises. Enfin, des électroencéphalogrammes réalisés chez les souris épileptiques ont déterminé que la présence des neurones induits permet de diviser par deux le nombre de crises d'épilepsie. L'activation des neurones induits par un agent pharmacologique a permis quant à elle d'abolir complètement les crises. Ainsi, nos résultats démontrent pour la première fois que les neurones induits ont la capacité de promouvoir une récupération fonctionnelle dans un contexte pathologique.

Ces résultats ont été complétés par ceux d'autres groupes démontrant une récupération des fonctions motrices grâce aux neurones induits dans un modèle de lésion de la moelle épinière (8), et confirment l'intérêt de la reprogrammation cellulaire pour la réparation des circuits neuronaux.

### Quelles pistes pour le futur ?

Malgré la démonstration de l'impact thérapeutique de la reprogrammation glie-neurone dans des modèles animaux précliniques, il reste de nombreuses questions à élucider avant d'envisager une application clinique future. La première est de déterminer si les cellules cérébrales humaines peuvent être converties en neurones. Il est



**Figure 3 :** (A) Notre équipe a récemment démontré qu'il était possible de reprogrammer les cellules gliales proliférant dans l'hippocampe de souris épileptiques en neurones induits GABAergiques inhibiteurs grâce à la surexpression de deux facteurs de transcription (TFs) GABAergiques : *Ascl1* et *Dlx2*. (B) Les neurones induits s'intègrent dans le réseau neuronal de l'hippocampe, reçoivent des connexions excitatrices des cellules granulaires environnantes et établissent sur celles-ci des connexions inhibitrices, entraînant une réduction massive du nombre de crises d'épilepsie.

également essentiel de comprendre les mécanismes impliqués dans la reprogrammation pour ainsi identifier des barrières potentielles. Ceci représente une première étape pour les surmonter et ainsi élargir la reprogrammation à d'autres pathologies neurologiques.

On ne sait pas encore si les cellules gliales humaines peuvent être converties en neurones. Cependant, il a été récemment démontré que d'autres cellules non-neuronales humaines du cerveau, les péricytes, pouvaient être reprogrammées *in vitro* en neurones induits (9). Cette même étude a permis d'identifier qu'une sous-population de péricytes reste cependant réfractaire à cette reprogrammation. Des études en cours ont pour but de comprendre les bases moléculaires de cette barrière à la reprogrammation.

Par ailleurs, plusieurs équipes étudient comment les changements séquentiels d'expression de gènes permettent la transformation progressive de l'identité cellulaire (9–11). D'autres analysent actuellement comment le paysage épigénétique, qui contrôle l'accessibilité de ces gènes, influence la reprogrammation

cellulaire (11). Ceci permettra de mieux comprendre comment différents facteurs (cellule d'origine, barrière épigénétique, environnement cérébral, ...) influent sur ce processus.

marie.dorange@inserm.fr  
christophe.heinrich@inserm.fr

### Références

- (1) Ladewig J. et al. (2013) *Nat Rev Mol Cell Biol* 14(4):225–236
- (2) Takahashi K. & Yamanaka S. (2006) *Cell* 126(4):663–676
- (3) Heinrich C. et al. (2010) *PLoS Biol* 18;8(5):e1000373
- (4) Vignoles R. et al. (2019) *Trends Mol Med* 25(10):897–914
- (5) Heinrich C. et al. (2014) *Stem Cell Reports* 3(6):1000–1014
- (6) Torper O. et al. (2015) *Cell Reports* 12(3):474–481
- (7) Lentini C. et al. (2021) *Cell Stem Cell* 28(12):2104–2121.e10
- (8) Tai W. et al. (2021) *Cell Stem Cell* 28(5):923–937.e4
- (9) Karow M. et al. (2018) *Nat Neurosci* 21(7):932–940
- (10) Zhang Y. et al. (2022) *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119(11):e2107339119
- (11) Pereira A. et al. (2024) *Nat Neurosci* 27(7):1260–1273

## L'animal comme un allié des personnes avec TSA : bénéfices et mécanismes sous-jacents

MARINE GRANDGEORGE<sup>1</sup>, MANON TOUTAIN<sup>1</sup> & NICOLAS DOLLION<sup>2</sup>

*1 CNRS, EthoS (Ethologie animale et humaine), UMR6552, Normandie Univ, Univ Rennes, France*

*2 Laboratoire C2S (Cognition Santé Société), UR 6291, Université Reims Champagne-Ardenne, Reims, France*



Tant à un niveau physiologique, que physique et psychique, les preuves s'accumulent sur les bienfaits des animaux, notamment avec la médiation animale ou le chien d'assistance. Les études sur les personnes avec trouble du spectre de l'autisme en sont un exemple.

### **Médiation animale, chien d'assistance et personnes avec TSA**

Force est de constater qu'il n'y a plus une semaine sans que les médias se saisissent d'une histoire présentée comme extraordinaire, d'une personne aidée par son chien d'assistance<sup>1</sup> ou un enfant sorti de sa bulle grâce à des séances de médiation animale<sup>2</sup>. Ces séances peuvent impliquer divers animaux, par exemple des chiens, des chevaux ou encore des cochons d'Inde. Parmi les personnes qui bénéficient le plus de ces prises en charge novatrices, nous pouvons citer les jeunes avec troubles du neurodéveloppement et notamment avec trouble du spectre de l'autisme (TSA). Ces derniers

présentent des atypicités de communication et d'interaction sociale, mais aussi des comportements restreints et répétitifs, souvent associés à une sensorialité différente ou altérée. Le contact avec l'animal leur est préconisé en vue de les aider sur ces aspects, mais aussi afin de réduire les comportements dits-problèmes (e.g. altération du sommeil, fugue, anxiété).

Derrière ces témoignages et ces pratiques se cachent des questions de recherche importantes sur les effets multiples de ces interactions humain-animal, mais aussi sur les processus sous-jacents qui sont en jeu. C'est un éclairage scientifique que nous proposons ici.

---

<sup>1</sup> Chien destiné à aider les personnes atteintes d'un handicap, soumis notamment à une éducation réglementée par la loi

<sup>2</sup> Cette pratique implique, a minima, une triangulation entre un bénéficiaire humain, un animal et un intervenant [...]. Le but est

d'améliorer le fonctionnement cognitif, physique, émotionnel ou social d'une personne (1).

## Des bénéfices multiples

Les travaux de chercheurs sur les apports de la médiation animale et des chiens d'assistance pour les jeunes avec TSA se multiplient depuis la fin des années 1980 et démontrent scientifiquement un panel de bénéfices non négligeables (pour une revue, 2). La médiation animale est toute pratique d'aide qui inclue, a minima, un duo professionnel et animal. En cela, certaines fois, l'animal peut être un chien d'assistance (e.g. chien d'assistance d'accompagnement social). Pour autant, le chien d'assistance n'est pas toujours impliqué dans de la médiation animale, notamment quand il est remis à un bénéficiaire qui vit avec lui au quotidien comme les chiens d'assistance dits d'éveil pour les jeunes avec TSA.

Tout d'abord, l'animal peut être source de bienfaits sur le plan socio-émotionnel pour les jeunes avec TSA, tels qu'une amélioration des interactions, de communication et langagière, ainsi qu'une augmentation de la réciprocité sociale et des comportements prosociaux. Par exemple, en évaluant les compétences de reconnaissance d'expressions faciales humaines dans une tâche informatique avec enregistrement des mouvements oculaires, il a été montré que des enfants avec TSA vivant avec un chien d'assistance depuis plus de 2 ans et demi montraient des stratégies visuelles d'exploration des visages qui sont plus distinctives selon l'émotion exprimée (i.e. ils regardaient plus la bouche pour la joie que pour la colère, et plus les yeux pour la colère que pour la joie) et surtout, portaient moins attention à des zones non pertinentes pour la reconnaissance des expressions (i.e. hors du visage) ; ce qui n'était pas le cas du groupe d'enfants avec TSA sans chien d'assistance (3). Interagir avec l'animal pourrait favoriser l'apprentissage de la régulation de ses comportements (e.g. caresser aux endroits appropriés de l'animal, être dans l'échange pour des jeux de balle) et l'adoption des interactions adaptées, non seulement avec l'animal mais aussi, par généralisation, avec les êtres humains ! Citons l'exemple d'une récente étude montrant que la présence sur une année d'un chien d'assistance à la réussite scolaire dans un dispositif ULIS<sup>3</sup> (Figure 1) a permis aux adolescents – dont une partie avec TSA – d'améliorer à la fois leurs capacités de reconnaissance des expressions faciales des chiens, mais aussi des humains (4).



**Figure 1 :** Extrait d'un atelier de médiation animale avec Ron et Emilie au collège ; dispositif évalué par Toutain et ses collaborateurs (3) (copyright : Emilie Pignard)

De plus, des bienfaits sur le bien-être psychologique sont observés, à la fois chez les jeunes avec TSA vivant avec un chien d'assistance, mais aussi chez ceux qui bénéficient de séances de médiation animale, notamment avec des chiens : amélioration de la confiance en soi, de l'estime de soi, ainsi qu'une diminution de l'anxiété et des symptômes dépressifs (2). Par exemple, des séances de lecture accompagnées par l'animal permettent, à court terme, de réduire le stress et l'anxiété de l'enfant en difficulté, ce qui faciliterait l'acquisition d'une lecture plus fluide. En outre, ces activités de lecture originale semblent mener les jeunes à se motiver et à s'engager dans la lecture, même en dehors des séances de médiation animale (pour une revue, 5). Concernant les comportements dits problèmes, les parents d'un enfant avec TSA bénéficiant d'un chien d'assistance ont rapporté une moindre expression de ceux-ci, en particulier une diminution des crises, des fugues ou encore des stéréotypies. Certains rapportent aussi une diminution des malaises somatiques ou encore une amélioration du sommeil de leur enfant. Ces bénéfices permettent alors une amélioration de la qualité de vie non seulement de l'enfant, mais aussi de sa famille (2).

<sup>3</sup> Unités localisées pour l'inclusion scolaire qui accueillent des élèves en situation de handicap dans les écoles, collèges et lycées

## Les possibles mécanismes sous-jacents

Une des premières pistes à explorer – et qui ne l'est pour l'instant que pas ou peu – est l'existence d'un traitement cérébral différencié entre les informations provenant d'un partenaire « animal » ou d'un partenaire « humain » tel que semble l'indiquer l'étude de Whyte et collaborateurs (6). Ils ont mesuré les réactions cérébrales en IRMf d'adolescents au développement typique ou avec TSA face à des visages humains, des faces animales et des objets ; avec pour consigne de signaler quand les stimuli se répètent. S'il s'est avéré que face aux visages humains, les adolescents avec TSA présentaient une hypo-activation des régions impliquées dans le traitement du visage (i.e. gyrus fusiforme, amygdale, cortex cingulaire postérieur) par rapport aux adolescents du groupe contrôle, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes concernant les visages d'animaux. Ceci suggère que le traitement des informations liées aux animaux pourrait être préservé dans le TSA. Des résultats récoltés en électro-encéphalographie quantitative uniquement chez des enfants au développement typique montrent par ailleurs que les mouvements humains, animaux et virtuels (visionnage de vidéos) activent des zones corticales différentes (7). Une réplication d'une telle étude avec des enfants avec TSA permettrait d'avoir des arguments en faveur ou non d'un traitement particulier des informations ayant trait à l'animal.

Ce fonctionnement cérébral différencié amènerait peut-être des pistes d'explications quant aux résultats concernant la reconnaissance des expressions faciales animales qui semble préservée chez les individus avec TSA, ce qui n'est pas le cas des expressions faciales humaines. Par exemple, sur une tâche de catégorisation d'expressions faciales canines et humaines, les enfants au développement typique sont meilleurs que les enfants avec TSA quand il s'agit d'expressions humaines alors qu'il n'apparaît aucune différence quand il s'agit d'expressions canines (8). Ces différences entre partenaires humains et non humains se traduisent même à l'échelle de l'empathie, ici auto-évaluée par les sujets eux-mêmes dans une tâche de choix forcée en ligne sur internet. Les adultes avec TSA ont une préférence empathique (ou facilité empathique) envers les espèces qui leurs sont phylogénétiquement proches, comme le font aussi les adultes au développement typique. Mais les résultats sont différents concernant l'empathie envers l'humain puisque les adultes avec TSA estimaient, qu'en moyenne, il leur était aussi facile de comprendre les états mentaux d'autres humains que ceux de reptiles ou d'amphibiens (9). Les difficultés empathiques des personnes avec TSA seraient donc

propres aux interactions humaines, mais cela reste à investiguer.

D'autres pistes sur les mécanismes sous-jacents explorent la dimension physiologique, à la fois des séances de médiation animale et des chiens d'assistance. D'une part, sans être spécifique au TSA, de nombreuses études ont montré qu'être en présence d'un animal avait un rôle anxiolytique en réduisant le rythme cardiaque notamment (2, 5). D'autre part, ce rôle anxiolytique se manifeste également par une réduction du stress et de l'anxiété, associés à des changements physiologiques (e.g. cortisol), lorsqu'il y a mise en présence avec un animal, contact tactile avec lui ou encore quand des échanges de regards sont faits avec celui-ci. À court et long termes, des changements des patterns de sécrétion du cortisol sont observés, avec notamment une forme de « retour à la normale » de ces patterns, à la fois après plusieurs semaines de vie avec un chien d'assistance (10) ou après des séances d'équithérapie, qui favoriseraient une baisse de l'hyperactivité et du stress (5). Ces modifications de taux d'hormones de stress en réponse à un contact tactile peuvent s'expliquer par le fait que ce contact déclenche une augmentation de l'ocytocine, une hormone qui contrebalance la sécrétion de cortisol (5). Enfin, il est également envisageable que, comme cela a été observé entre un adulte au développement typique et son chien (11), une personne avec TSA et son compagnon à 4 pattes puissent eux aussi libérer de l'ocytocine lorsqu'ils se regardent mutuellement dans les yeux.

## L'attention visuelle entre les personnes avec TSA et l'animal : une clé ?

Une bonne extraction des informations visuelles provenant des partenaires sociaux est essentielle pour produire des relations adaptées et efficaces, puisque cela permet, par exemple, la reconnaissance des visages, la reconnaissance des émotions, l'attribution d'intention, ou encore plus largement la théorie de l'esprit. L'attention visuelle est donc un élément central de la vie sociale. Or, une des caractéristiques du TSA, outre les atypicités de communication, réside dans l'existence d'altérations dans le traitement de l'information faciale (pour une revue, 12). Par exemple, face à des visages humains, les personnes avec TSA tendent à explorer principalement la partie basse du visage tandis que les yeux sont que peu, voire pas, regardés. Or, dans la mesure où l'animal semble être un partenaire attractif pour les personnes avec TSA, avec des interactions dont découlent des bénéfices, on peut se demander si ces altérations d'exploration des faces

humaines existent aussi dans l'exploration des faces d'animaux ?

Des études récentes ont montré que les atypicités d'exploration des visages humains ne semblaient pas être retrouvées avec les animaux (scoping review, 12). Par exemple, dans une étude en *eye tracking* (13), des enfants avec TSA ou au développement typique confrontés à des photos de faces animales et humaines, n'ont pas exploré de la même façon les différents stimuli. Ainsi, pour des faces animales, et quelle que soit l'espèce présentée (chat, chien, cheval), la zone des yeux a été la plus regardée, et ce aussi bien par les enfants au développement typique que par les enfants avec TSA, ce qui n'était pas le cas pour les faces humaines. Ce résultat a été récemment confirmé (12) avec des photographies différentes, impliquant des humains, chiens, chats, chevaux et vaches. Dans ces situations expérimentales où les enfants sont confrontés à une face avec un regard orienté directement dans leur direction, les enfants avec TSA évitent le regard humain, mais recherchent le regard animal. Ceci a notamment été observé dans une situation de première rencontre entre un chien d'assistance et un enfant avec TSA, en présence de son parent et d'un professionnel (14). Actuellement, notre équipe cherche à mettre en évidence si ces différences se retrouvent aussi en condition réelle, quand des enfants avec TSA ou au développement typique sont face à des adultes réels et à des animaux réels, en condition naturaliste.

### Des nuances pour de la prudence

La situation dépeinte jusqu'à maintenant semble simple et assez similaire pour toutes les personnes avec TSA. Or, cela n'est pas le cas (2). Il existe une variabilité dans l'attrait des personnes avec TSA envers l'animal, allant de la peur à l'indifférence jusqu'à une réelle passion ; ce qui se traduit notamment par une variabilité dans les modes d'interactions. Par exemple, les enfants avec TSA non verbaux restent à une plus grande distance d'un animal (ici, cochon d'Inde) qui leur est inconnu, et le regardent moins, que des enfants avec TSA dit verbaux (15). L'âge des sujets est aussi un facteur à prendre en considération car les bénéfices ne sont pas les mêmes (1). En outre, les expériences antérieures avec l'animal façonnent aussi la façon dont ils vont s'adapter à la rencontre d'un nouvel individu animal ; ce qui probablement va jouer sur le déroulé et les bénéfices des séances de médiation animale. Par ailleurs, au cours du temps, un prédicteur important aux effets réside dans la qualité de la relation établie et l'attachement entre l'humain et l'animal, qui serait une condition *sine qua non* aux bienfaits rapportés ici. Un animal, qu'il soit de médiation ou chien d'assistance,

n'est pas une pilule magique, tant pour les personnes avec TSA que pour toutes celles présentant un handicap, une maladie ou encore un trouble du développement.

### L'animal comme allié de l'humain

Pour conclure, s'intéresser aux relations entre les humains et les animaux, comme présentées ici avec les personnes avec TSA, a un enjeu double, à la fois appliqué et fondamental. D'un point de vue appliqué, il est important de mieux comprendre comment l'animal, dans un cadre d'accompagnement de fragilités (qu'il s'agisse de chiens d'assistance ou de médiation animale) peut apporter des bénéfices. Caractériser ces apports tout en explorant les limites et les nuances, apparaît essentiel pour accompagner par la recherche ces pratiques en pleine croissance. D'un point de vue fondamental, et notamment pour les personnes avec TSA mais aussi toutes personnes présentant des atypicités de communication, identifier en quoi l'animal pourrait avoir un statut particulier par rapport aux êtres humains, tant sur le volet psychologique, physique, émotionnel ou encore cognitif, permettrait de continuer à proposer de nouveaux axes de compréhension de ces troubles et des spécificités qui leurs sont associées. L'animal est donc clairement un allié tant pour l'humain que pour le chercheur.

marine.grandgeorge@univ-rennes.fr

manon.toutain@univ-rennes.fr

nicolas.dollion@univ-reims.fr

### Références

- (1) Grandgeorge M, Cardon C, Auriacombe M (2015) Une situation d'intercompréhension plurielle : la médiation animale. Dans "Vers une communication Homme-Animal-Machine? Contribution interdisciplinaire". E.M.E. Editions, Collection Echanges. pp. 193-210
- (2) Dollion N. & Grandgeorge M (2022). L'animal de compagnie dans la vie des enfants au développement typique et atypique et de leur famille. *Revue Internationale de l'Education Familiale*, 1-2 (n°50), 157-184.
- (3) Dollion N., Grandgeorge M., Saint-Amour D., Poitras L.A.H., François N, Fontaine N.M.G., Champagne N. & Plusquellec P. (2022) Emotion facial processing in children with autism spectrum disorder: A pilot study of the impact of service dogs. *Frontiers in Psychology, section Emotion Science*, 13:869452.
- (4) Toutain M., Dollion N., Henry L. & Grandgeorge M (soumis) Does a dog at school help identify human and animal facial expressions better? A longitudinal study
- (5) Sissons J.H., Blakemore E., Shafi H., Skotny N., & Lloyd D.M. (2022). Calm with horses? A systematic review of animal-assisted interventions for improving social functioning in children with autism. *Autism*, 26(6), 1320-1340.
- (6) Whyte E.M., Behrmann M., Minshew N.J., Garcia N.V. & Scherf, K.S. (2016), Animal, but not human, faces engage the distributed face network in adolescents with autism. *Dev Sci*, 19: 306-317

- (7) Martineau J. & Cochin S. (2003) Visual perception in children: human, animal and virtual movement activates different cortical areas. *International Journal of Psychophysiology*, 51: 37–44
- (8) Davidson D., Hilvert E., Misiunaite I., Kerby K. & Giordano M. (2019) Recognition of facial emotions on human and canine faces in children with and without autism spectrum disorders, *Motivation and Emotion*, 43 (1), 191–202
- (9) Miralles A., Grandgeorge M. & Raymond M. (2022) Self-perceived empathic abilities of people with autism towards living beings mostly differs for humans. *Scientific Reports*, 12:6300, 1-9
- (10) Viau R., Arsenault-Lapierre G., Fecteau S., Champagne N., Walker C.D. & Lupien S. (2010), Effect of service dogs on salivary cortisol secretion in autistic children, *Psychoneuroendocrinology*, 35 (8), 1187-1193.
- (11) Nagasawa, M., Kikusui, T., Onaka, T. & Ohta, M. (2009). Dog's gaze at its owner increases owner's urinary oxytocin during social interaction. *Horm Behav*, 55(3), 434-441.
- (12) Toutain M., Dollion N., Henry L. & Grandgeorge M. (2024) How do children and adolescents with ASD look at animals? A scoping review. *Children*. 11 (211) 1-41
- (13) Grandgeorge M., Degrez C., Alavi Z. & Lemonnier E. (2016) Face processing of animal and human static stimuli in children with autistic spectrum disorder. *Human-Animal Interaction Bulletin*, 4 (2): 39-53
- (14) Dollion N, Herbin A, Champagne N, Plusquellec P, Grandgeorge M. (2022) Characterization of children with Autism Spectrum Disorder's interactions with a service dog during their first encounter. *Anthrozoos*, 35 (6) 867-889
- (15) Grandgeorge M, Bourreau Y, Alavi Z, Lemonnier E, Tordjman S, Deleau M, Hausberger M (2014) Interest towards human, animal and object in children with autism spectrum disorders: an ethological approach at home. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1-11.

## Neurosciences et IA : Que peut apprendre l'IA de la manière dont le cerveau calcule ?

SIMON J. THORPE

Centre de Recherche Cerveau et Cognition  
(CerCo), CNRS-Univ Toulouse



La Lecture Alfred Fessard 2024 a été donnée le vendredi 24 mai 2024 au Centre Paul Broca Nouvelle-Aquitaine de Bordeaux.

*Simon Thorpe est un neuroscientifique franco-britannique qui a consacré la majeure partie de sa carrière en France, où il s'est installé après un parcours académique commencé au Royaume-Uni. Il a étudié la psychologie et la physiologie à Oxford, avant d'entamer son doctorat sous la direction d'Edmund Rolls, puis a effectué un postdoctorat avec Max Cynader au Canada avant de rejoindre le CNRS en 1983. Il s'est installé à Toulouse en 1993, où il a cofondé le laboratoire CerCo (Cerveau et Cognition), contribuant à la renommée internationale de la ville dans le domaine des neurosciences cognitives. Il a dirigé le CerCo de 2014 à 2021.*

*Fasciné par la rapidité du traitement de l'information dans le cerveau, il raconte avoir découvert durant sa thèse des neurones du cortex orbitofrontal du singe qui répondaient sélectivement à une nourriture favorite en moins d'un dixième de seconde. Des expériences en électrophysiologie chez le singe éveillé et en EEG (électro-encéphalographie) chez l'homme confirment un traitement très rapide de l'information visuelle. C'est le*

*thème de son article le plus cité (Speed of Processing in the Human Visual System) paru dans Nature en 1996. Partant de ce constat, le raisonnement de Simon Thorpe est à la fois simple et implacable : l'information visuelle doit traverser une dizaine d'étapes de traitement en un dixième de seconde, il n'y a donc qu'une poignée de millisecondes à chaque étape pour intégrer le signal et produire une réponse. Selon Simon, cette contrainte temporelle proscrit les boucles feedback et le codage de l'information par le taux de décharge neuronal—trop lents. Il propose un système feedforward, avec un seul potentiel d'action par neurone, où l'ordre de décharge parmi les neurones représente le code de l'information.*

*Simon Thorpe se démarque par son esprit inventif et ses idées originales. Une autre de ces idées lui a valu un prestigieux financement ERC Advanced en 2012 : il postule qu'une large proportion de notre cortex est une sorte de « matière noire » corticale, des neurones silencieux qui ne s'activent que très rarement pour reconnaître un souvenir ancien, comme le générique d'un feuilleton qu'on regardait étant petit, et qu'on n'a*

jamais revu depuis. Au-delà des neurosciences, ses idées s'étendent à des domaines comme l'économie, proposant sur son blog des réformes économiques ou des solutions aux problèmes climatiques.

Simon Thorpe a toujours mis son énergie et sa créativité au service de la communauté. Directeur du CerCo, de l'Institut des Sciences du Cerveau Toulousain (TMBI : Toulouse Mind and Brain Institute), Président de l'ancienne CID 44 du Comité National (Cognition, langage, traitement de l'information, systèmes naturels

et artificiels), à chaque fois Simon a insufflé son désir de changer les choses pour le meilleur. Son parcours et ses idées ont été mis à l'honneur lors de la Lecture Alfred Fessard 2024, organisée par la Société des Neurosciences.

Rufin VanRullen  
Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo),  
CNRS – Univ Toulouse

rufin.vanrullen@cns.fr

\*\*\*\*\*

L'intelligence artificielle s'est développée très rapidement au cours des dernières années, et les systèmes de pointe peuvent surpasser les humains dans un large éventail de tâches difficiles. Il s'agit notamment de tâches visuelles telles que la reconnaissance et la catégorisation d'images et de tâches audio telles que le traitement de la parole.

Les systèmes d'IA peuvent également générer des images, des vidéos, de la parole et de la musique, et contrôler des systèmes robotiques complexes. Ces progrès vont avoir de profondes répercussions sur la société en permettant de remplacer les humains par des systèmes artificiels plus rapides, moins chers et plus fiables.

Dans cette conférence, je note que nombre de ces avancées peuvent être considérées comme directement inspirées de la manière dont le cerveau calcule. De nombreux systèmes d'IA sont effectivement de très grands réseaux de neurones artificiels simples. C'est ce qui ressort clairement de l'article historique publié en 2012 par Geoffrey Hinton et ses deux étudiants de l'université de Toronto, Alex Krizhevsky et Ilya Sutskever, intitulé « ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks » (Catégorisation d'ImageNet à l'aide de réseaux neuronaux convolutionnels profonds), qui a battu les systèmes de vision artificielle conventionnels avec un simple réseau neuronal feedforward à 7 couches. Cet article, déjà cité plus de 160 000 fois selon Google Scholar, a déclenché la révolution de ce que l'on appelle "Deep Learning" ou

apprentissage profond. Tous ces systèmes reposent sur le principe selon lequel chaque neurone calcule une somme pondérée de toutes ses entrées et fait passer le résultat par une fonction de transfert avant d'envoyer sa valeur d'activation aux neurones de l'étape suivante. Chaque entrée a une valeur d'activation définie par un nombre à virgule flottante, généralement compris entre 0 et 1, et un poids synaptique, également défini par un nombre à virgule flottante.

On pourrait effectivement modéliser les 86 milliards de neurones du cerveau humain de cette manière, et ce serait des centaines de milliers de fois plus puissant que le modèle original de Hinton et de ses collègues, qui ne comportait que 650 000 neurones. Le problème est que le budget énergétique nécessaire à la simulation d'un tel système serait astronomiquement élevé. Si nous voulions mettre à jour l'état de chaque neurone toutes les millisecondes en supposant une moyenne de 7000 connexions par neurone, nous aurions besoin d'environ 600 pétaflops - un pétaflop étant égal à  $10^{15}$  opérations en virgule flottante par seconde. Il n'existe actuellement qu'une poignée de superordinateurs sur la planète capables d'effectuer ces calculs, et ils ont tous des bilans énergétiques d'environ 20 mégawatts. En revanche, le vrai cerveau ne consomme que 20 watts. Il est donc environ 1 million de fois plus économe en énergie! Quel pourrait être le secret de l'efficacité énergétique phénoménale de nos cerveaux ?

Certains, dont le lauréat du prix Nobel Geoffrey Hinton, pensent que le secret réside dans l'utilisation d'opérations analogiques. Plutôt que d'effectuer de coûteuses multiplications en virgule flottante, on pourrait obtenir un résultat équivalent en codant les valeurs d'activation synaptique et les poids par des tensions et des résistances.

## Le rôle clé des spikes

Cependant, j'ai passé 35 ans à étudier une caractéristique essentielle du cerveau, absente de presque tous les systèmes d'IA actuels. C'est le fait que les vrais neurones n'envoient pas de valeurs analogiques - ils envoient des spikes – les potentiels d'action. La plupart des ingénieurs qui conçoivent les puces d'IA, y compris Bill Dally, scientifique en chef chez Nvidia, savent parfaitement que les vrais neurones envoient des spikes. Cependant, ils considèrent que les neurones utilisent les spikes pour envoyer des valeurs d'activation par l'intermédiaire d'un code de taux de décharge (rate coding) qui est désespérément inefficace. Dally a effectivement déclaré que Nvidia n'utilise pas les spikes parce que l'envoi d'une valeur de 8 bits nécessiterait jusqu'à 255 spikes. Il vaut mieux envoyer un nombre de 8 bits comme un octet de données.

La croyance selon laquelle les neurones utilisent un codage fréquentiel est également partagée par de nombreux neurophysiologistes, qui décrivent souvent les propriétés des neurones sous la forme d'un histogramme temporel post-stimulus (PSTH) qui représente le taux de décharge en fonction du temps, en faisant la moyenne du nombre de spikes sur de nombreuses présentations de stimulus.

Cependant, en 1990, j'ai proposé un moyen beaucoup plus efficace d'encoder l'information, qui ne nécessite pas plus d'un spike par neurone. En effet, la latence de réponse d'un neurone sensoriel dépend de l'intensité de la stimulation - des stimuli plus intenses entraînent des réponses à latence plus courte. Cela signifie qu'il est

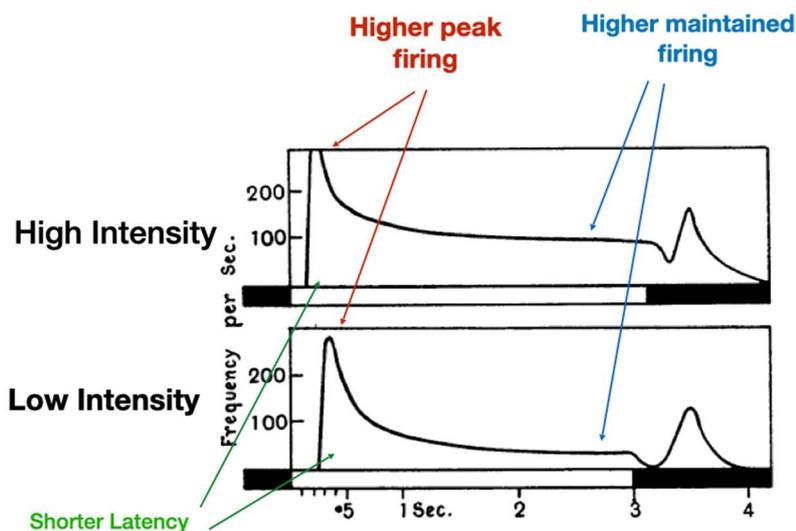
possible d'encoder des informations dans l'ordre de décharge d'un ensemble de neurones. Chose incroyable, ce fait était visible dans les tout premiers enregistrements de l'activité du nerf optique de l'anguille effectués par le neurophysiologiste Edgar Douglas Adrian, lauréat du prix Nobel à Cambridge, en 1927 (figure 1). Pourtant, ce fait a été presque totalement ignoré par les neurophysiologistes et beaucoup de modélisateurs pendant plusieurs décennies.

Plus tard, ce schéma de codage temporel a été la clé de la création de SpikeNet Technology, une start-up de haute technologie que j'ai créée en 1999 avec deux de mes étudiants de l'époque - Rufin VanRullen et Arnaud Delorme, qui sont devenus par la suite directeurs de recherche au CNRS. Au cours des deux premières années d'existence de SpikeNet Technology, nous avons découvert qu'il était possible de construire des systèmes logiciels extrêmement efficaces pour le traitement d'images en utilisant des réseaux de neurones à spikes avec plusieurs caractéristiques nouvelles que nous n'avions pas dévoilées à l'époque pour préserver la "sauce secrète" de la société. Tous les traitements ont été réalisés avec des neurones qui émettent soit un seul spike, soit pas de spike du tout. En outre, nous avons conçu une règle d'apprentissage en un seul essai ("one shot"). Cette règle nous a permis de créer des neurones extrêmement sélectifs à n'importe quelle zone de l'image, en créant simplement des connexions fixes à partir des neurones d'entrée les plus actifs. Ces connexions synaptiques sont unaires ("unary"), c'est-à-dire qu'elles existent et ont une valeur de un, ou qu'elles n'existent tout simplement pas. Cela

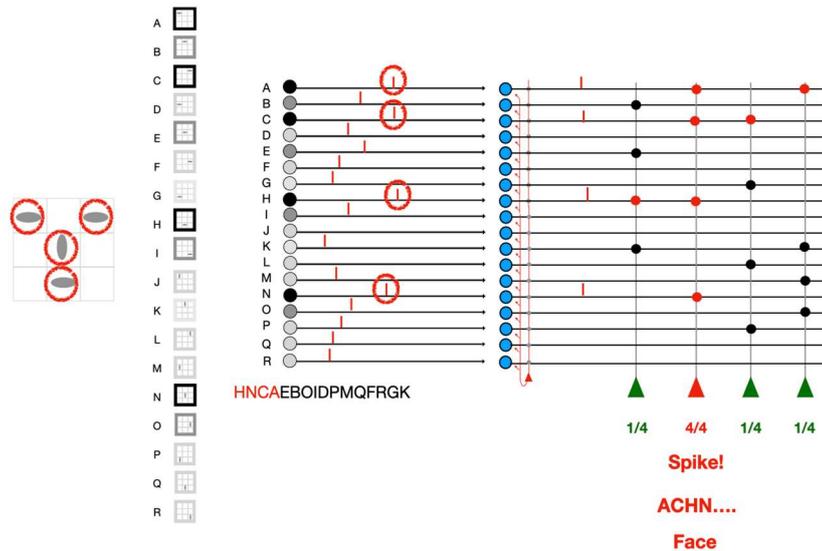
**THE ACTION OF LIGHT ON THE EYE. Part I. The Discharge of Impulses in the Optic Nerve and its Relation to the Electric Changes in the Retina.**

BY E. D. ADRIAN AND RACHEL MATTHEWS.

(From the Physiological Laboratory, Cambridge.) *J. Physiol.* 1927;63:378-414



**Figure 1.** Adrian et Matthews (1927) ont comparé le taux de décharge des fibres du nerf optique de l'anguille pour un stimulus visuel de 3 secondes avec une stimulation de la rétine de forte ou de faible intensité. On peut voir que si les taux de décharge de pointe et de maintien sont plus élevés pour le stimulus plus lumineux, il y a également une réduction frappante de la latence de réponse.



**Figure 2.** Un circuit simple de détection de visages avec 18 unités en entrée, correspondant aux bords horizontaux et verticaux d'une portion d'image de 3 x 3. Les neurones d'entrée utilisent un mécanisme de conversion intensité- latence tel que les neurones les plus actifs s'activent en premier. Ensuite, il y a des neurones relais contrôlés par un circuit inhibiteur qui intervient dès qu'un nombre donné de spikes a été reçu. Dans ce cas, ce mécanisme k-WTA (Winner-Take-All) ne laisse passer que les 4 premiers spikes. Les quatre neurones de sortie ont chacun 4 synapses avec un poids synaptique fixé à 1. Ici, le neurone connecté aux entrées A, C, H et N reçoit 4 "hits", atteint le seuil et déclenche un spike signalant la présence d'un visage. Pour classer toutes les différentes façons de choisir 4 des 18 entrées, il faudrait 3060 neurones, chacun sélectif à un motif différent.

diffère des connexions binaires, beaucoup plus courantes, qui peuvent avoir une valeur de 0 ou de 1. Le mécanisme de base utilisé dans le moteur de reconnaissance de SpikeNet Technology est illustré dans la figure 2, qui montre un système simple avec 18 unités sélectives à l'orientation, codant les bords horizontaux et verticaux dans une simple portion de rétine de 3 x 3. Il convient de noter que, dans le système commercialisé par SpikeNet Technology, la zone d'image était plus grande (30 x 30 pixels) et qu'il y avait 8 orientations différentes au lieu de deux seulement.

Je pense que nous étions probablement une bonne décennie trop tôt, et pour diverses raisons, la société n'a pas vraiment réussi et a finalement été rachetée par BrainChip Inc en 2016. Brainchip a ensuite développé une puce basse consommation appelée Akida pour l'edge computing, mais n'a pas réussi à tirer pleinement parti de toutes les innovations que nous avons conçues au début des années 2000.

### Vers des systèmes « Terabrain »

Cependant, plus récemment, j'ai revisité ces vieilles idées en développant une architecture que j'appelle Terabrain. La figure 3 illustre les principales différences entre le traitement de type Terabrain et les systèmes d'IA conventionnels qui effectuent des calculs en virgule flottante extrêmement coûteux.

Nous l'utilisons pour simuler de très grands réseaux de neurones à spikes qui peuvent être utilisés avec du matériel disponible sur le marché. Plus précisément, nous avons pu implémenter des réseaux comptant des milliards de neurones et des trillions de connexions synaptiques fonctionnant sur un simple MacBook avec

un budget énergétique de quelques dizaines de watts – proche au cerveau humain ! La clé de cette efficacité remarquable réside dans le fait que les calculs ne sont nécessaires que lorsque les neurones émettent un spike. À partir de la liste des neurones qui se déclenchent à un moment donné, nous lisons la liste des neurones vers lesquels chaque neurone se projette à partir d'un grand fichier stocké sur un disque dur (SSD), puis nous ajoutons effectivement « un » au niveau d'activation de chaque neurone cible. Une fois que tous les spikes ont été propagés, nous sélectionnons les neurones ayant les niveaux d'activation les plus élevés et les faisons décharger lors du cycle de traitement suivant. Ce type de traitement est « sans zéro », en ce sens que nous n'utilisons jamais de zéros pour multiplier ou ajouter zéro à une valeur, ce qui nous permet d'éliminer une énorme quantité de calculs inutiles.

Il est important de noter que le nombre total de neurones dans le système n'a pratiquement aucune importance, car les seules limites réelles sont fixées par le nombre de neurones qui se déclenchent et le nombre de connexions que chaque neurone établit. Même avec un simple MacBook, nous pouvons avoir plus de neurones que le cerveau humain tout entier, car chaque neurone n'a besoin que d'un octet de mémoire pour mettre en œuvre une sorte de compteur simple. Un MacBook peut disposer de 128 Go de mémoire interne, ce qui permet d'implémenter 100 milliards de neurones de ce type – plus que le cerveau humain. Chacun de ces neurones peut avoir des centaines de connexions parce que les listes de connexions peuvent être stockées sur une mémoire SSD externe avec quelques octets pour chaque connexion. Dans de tels systèmes, les dispositifs de mémoire externes peuvent être reliés en chaîne à un seul port Thunderbolt, ce qui permet d'accéder à 80 To de mémoire, soit suffisamment pour



## Semaine du Cerveau

# Edition 2024 : une programmation riche et variée

ARMELLE RANCILLAC et FRANCOIS TRONCHE

Avec plus de 500 événements répartis sur l'ensemble de la France, jusqu'en Martinique, l'édition 2024 de la Semaine du Cerveau a attiré plus de 100 000 participants.

Les 28 comités locaux ont concocté une programmation riche et variée, tant par les thématiques abordées que dans les formats proposés. On a débattu du cerveau des australopithèques (Poitiers) et des néanderthaliens (Chapelle aux Saints), de l'amour (Lyon) et de la mort (Rennes), en passant par les arts, les neuro-mythes (Brive), l'odorat (Lyon), l'addiction (Bordeaux) et le sport (Lyon, Besançon, Paris, Limoges, Cannes, Monaco, Nice, Marseille, Grenoble, etc.), jeux olympiques obligent.

Des visites de laboratoires, ainsi que des événements en dehors des lieux académiques tels que les médiathèques, musées, théâtres, cinémas et cafés, ont permis de discuter avec des habitants de métropoles comme de villages. Pour les plus jeunes, 1000 élèves de primaires, 5000 collégiens et 5000 lycéens ont participé à des ateliers ou assisté à des conférences.

Cette Semaine du Cerveau gratuite est rendue possible grâce à l'implication de la communauté scientifique, avec plus d'un millier de bénévoles, et à l'engagement de

nombreux partenaires, tant locaux que nationaux. Le coût total est estimé entre 400 et 500 k€. Avec l'engagement des toutes et tous, le financement de nombreux sponsors et du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, nous atteignons l'équilibre financier.

Vous trouverez le bilan 2024 de la Semaine du Cerveau sur notre site web (<https://www.semaineducerveau.fr/espace-presse/rapports-dactivite-par-annee/>). Les comités locaux, la coordination nationale et le secrétariat de Bordeaux sont déjà en pleine préparation de l'édition 2025, qui se déroulera du 10 au 16 mars. Si vous avez envie de nous rejoindre, pour créer un nouveau comité local ou organiser un événement, n'hésitez pas à nous contacter.

armelle.rancillac@college-de-france.fr  
francois.tronche@sorbonne-universite.fr

### Focus sur trois événements de la Semaine du Cerveau 2024

#### La conférence inaugurale : *Cerveau et addiction - mieux comprendre pour mieux traiter.*

Le 4 mars 2024 à Bordeaux, avec Serge Ahmed, Véronique Déroche-Gamonet, Pier-Vicenzo Piazza et Mélina Fatseas.

Comme chaque année, la *Semaine du Cerveau* 2024 a débuté avec une conférence inaugurale nationale, ouverte au grand public. Cette année, la conférence s'est tenue à Bordeaux, dans le vénérable amphithéâtre Léon Duguit du pôle juridique de l'université, au pied de la

majestueuse cathédrale Saint-André. Quelques minutes avant le commencement, l'amphithéâtre, plein à craquer, semblait s'impatienter. Rien de très étonnant étant donné le titre prometteur de la conférence.

Dans son discours de bienvenue, le président de la Société des Neurosciences, Stéphane Oliet, a rappelé l'importance de la recherche neuroscientifique sur les addictions et notamment la contribution des chercheuses et des chercheurs bordelais à ce domaine. Bordeaux est, depuis plusieurs générations déjà, un haut-lieu de la recherche sur les addictions, reconnu autant en France

qu'à l'étranger. Cette richesse a rendu délicat le choix des différents intervenants par les organisateurs qui ont finalement réuni trois grands experts pour tenter de couvrir, tout en restant accessible au grand public, différentes facettes complémentaires du domaine.

Véronique Déroche-Gamonet, directrice de recherche à l'Inserm, a lancé la conférence inaugurale en posant une série de questions aussi élémentaires que fondamentales : « Mais qu'est-ce que l'addiction réellement ? Pourquoi seules certaines personnes succombent aux propriétés addictives de certaines substances ? Qu'est-ce qui fait de ces consommateurs des sujets vulnérables à l'addiction ? » Avec patience et nuance, Véronique Déroche-Gamonet a dévoilé un cadre conceptuel simple mais pas simpliste pour penser et résoudre ces questions. La conférence inaugurale nationale de la Semaine du Cerveau 2024 démarrait donc plutôt bien !

Dans son intervention, Serge Ahmed, directeur de recherche au CNRS, s'est quant à lui cantonné à un cas spécifique de nouvelles addictions : l'addiction au sucre. Contrairement aux autres addictions (*i.e.* cocaïne ; alcool ; cannabis), l'addiction au sucre reste encore discutée, mais, selon lui, les données en faveur de son existence, issues notamment de recherches récentes sur l'axe intestin-circuit cérébral de la récompense, s'accumulent, à tel point que sa reconnaissance officielle semble aujourd'hui quasi-inéluctable. La conférence inaugurale se poursuivait crescendo !

Enfin, *last but not least*, Pier Vincenzo Piazza, psychiatre et PDG de la société Aelis Farma, a présenté ses recherches sur les effets prometteurs d'une nouvelle molécule, l'AEF0117, dans le traitement contre l'addiction au cannabis. Sans entrer dans le détail, confidentialité oblige, il a expliqué que cette molécule est un modulateur allostérique capable de filtrer certaines actions du cannabis sur ses récepteurs dans le cerveau. Si elle s'avérait efficace, cette molécule représenterait une véritable révolution thérapeutique dans un domaine qui peine depuis trop longtemps à découvrir de nouveaux traitements. Avec cette dernière intervention, la conférence inaugurale avait sans doute atteint son climax ! Ces interventions ont été suivies d'une table ronde, avec la participation de Melina Fatseas, psychiatre et responsable du pôle addictologie du CHU de Bordeaux, et animée avec brio par Karim Jbali, journaliste chez France Télévisions. Les questions du public ont fusé, alimentant un échange passionnant avec les intervenants qui, visiblement, avaient grand plaisir à satisfaire cette curiosité-brut. Encore un succès pour cette conférence inaugurale nationale !

*Serge Ahmed*

## La conférence : *Le cerveau reptilien, histoire d'une fake news scientifique.*

Le 8 mars 2024 à Brive avec Sébastien Lemerle.



*Brive la Gaillarde, La médiathèque*

Organisée par le Comité du Limousin et le centre de culture scientifique et technique Récréasciences, la conférence du sociologue Sébastien Lemerle (Université Paris Nanterre, Centre de recherches sociologiques et politiques de Paris) s'est déroulée à la médiathèque municipale de Brive-la-Gaillarde. Elle s'appuyait sur son livre *Le cerveau reptilien. Sur la popularité d'une erreur scientifique*, publié chez CNRS éditions en 2021 et dont une nouvelle édition augmentée a paru en collection poche en septembre 2024.



*La conférence de Sébastien Lemerle*

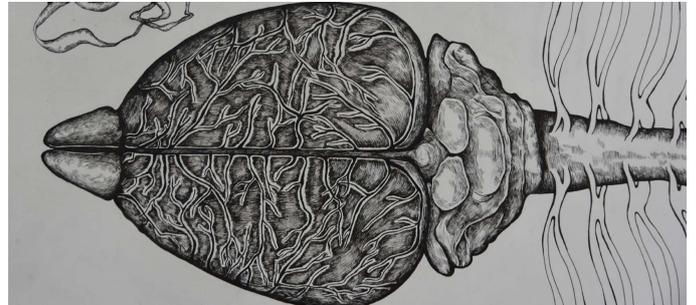
La conférence a commencé par une présentation du chercheur états-unien Paul D. MacLean, de sa « découverte » du cerveau triunique au tournant des années 1950-1960 et des critiques de la communauté des neurosciences à son encontre. Il s'est ensuite attaché à montrer que l'attrait de la théorie de MacLean a résidé en grande partie dans un arrière-plan philosophique et culturel avec lequel elle entretient de nombreuses affinités : théorie de la tripartition de l'âme chez Platon, théorie de la volonté de puissance chez Nietzsche, seconde topique de l'appareil psychique chez Freud (ça, surmoi, moi). Cet arrière-plan a sans doute influencé MacLean, mais surtout favorisé la réception de ses thèses au sein de nombreux espaces sociaux des deux côtés de l'Atlantique, en donnant l'impression que ces dernières permettaient de répondre à de vieilles questions sur la « nature humaine » et d'apporter la controverse à d'autres approches alors dominantes dans le monde intellectuel (en France, le structuralisme, le marxisme, la psychanalyse...). Malgré son manque de fiabilité avérée, on la trouve ainsi promue par certains chercheurs à la forte visibilité médiatique (Henri Laborit, Carl Sagan...), au sein du champ intellectuel (d'Arthur Koestler à Edgar Morin), chez les artistes (d'Alain Resnais à Sting), etc. En dépit des critiques récurrentes de la part de chercheurs comme Jean-Pierre Changeux, Alain Prochiantz ou Philippe Vernier, elle a été largement diffusée depuis plus de quarante ans dans la presse, les médias audiovisuels, etc., et dans des cercles de plus en plus éloignés des enceintes académiques. Ont été ainsi évoqués le neuromarketing, certaines pratiques en développement personnel, ainsi que les pseudosciences (théorie dite des « reptiliens »).

La conférence a insisté sur les contextes de réception à chaque fois spécifiques qui aident à comprendre la réceptivité aux thèses de MacLean, mais aussi leurs reformulations au gré de leurs réappropriations, souvent fort éloignées des motivations originelles de leur auteur et éventuellement contradictoires entre elles. Pour les uns, le cerveau reptilien est un facteur de déstabilisation de la société, invoqué pour justifier un discours d'ordre, prisé par l'extrême-droite. Pour les autres, il s'agit d'une donnée biologique qu'il suffit d'apprendre à « écouter » pour mieux vivre « en harmonie avec son corps ». Pour d'autres enfin, c'est une métaphore pour désigner au moyen d'un lexique vaguement scientifique l'archaïsme, la bêtise ou la bestialité humaine. Autant d'exemples qui ont ensuite nourri les échanges avec le public autour des difficultés et des enjeux de la circulation des discours scientifiques, des vrais comme des faux.

*Sébastien Lemerle*

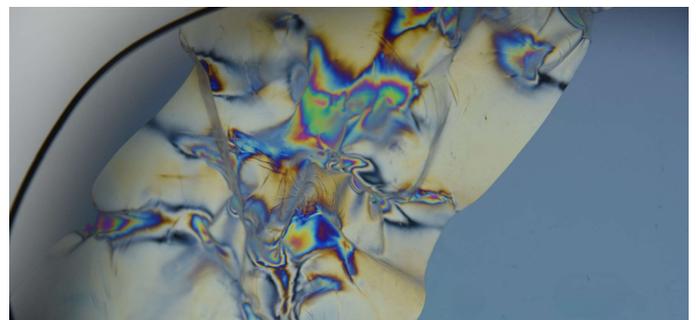
### L'exposition Synapse(s) à Dijon.

À Dijon, les laboratoires de recherche en psychologie et neurosciences de l'université de Bourgogne se mobilisent depuis plusieurs années pour la Semaine du Cerveau. Ils ouvrent leurs portes, organisent des conférences, des ciné-débats, des spectacles, des animations, etc. Cette année, ils ont décidé d'ajouter au programme une exposition inédite, mêlant Art et Sciences.



*Œuvre de Lucie Drazek sur le travail de Julien Wirtz (Inserm-Univ Bourgogne 1093 CAPS), Crédits photo : Carlos Castillo.*

Les étudiants de l'École Nationale Supérieure d'Art (ENSA) de Dijon, ont rencontré des jeunes chercheurs et se sont emparés de leurs projets de recherche sur la maladie d'Alzheimer, les AVC, les troubles de la motricité, du comportement alimentaire, ou le stress, pour produire 12 œuvres originales. Les étudiants ont eu carte blanche ! Leurs créations ont été exposées durant une semaine à l'Athéneum, le centre culturel de l'université, et au Singe en Hiver, une brasserie artisanale et lieu de culture en centre-ville. Le grand public est allé à la rencontre des jeunes chercheurs et artistes lors de deux soirées de vernissage au cours desquelles il a appris à mieux connaître le cerveau, s'est informé sur l'actualité de la recherche et a rêvé devant autant de créations surprenantes. Certaines œuvres ont également été affichées pendant tout le mois de mars sur les grilles du jardin Darcy, un jardin public en plein cœur de Dijon.



*Œuvre de Léonie Delansay sur le travail de Léo Guerrin (Inserm-Univ Bourgogne 1093 CAPS), Crédits photo : Carlos Castillo*

Elle leur a permis, pour les uns, de sortir leur projet de recherche du laboratoire et de le partager avec le public, et pour les autres, de s'en inspirer librement et de produire des œuvres d'art. L'art et la recherche ont participé de manière étroite à l'élaboration d'un temps d'échanges, de partages, de collaborations, pour parler de sujets d'actualités liés à nos modes de consommation, notre santé et notre bien-être, et révéler certaines évolutions scientifiques et technologiques de pointe au bénéfice de la société.



Œuvre de Maëlie Devillard sur le travail de Mael Descollonges (Inserm-Univ Bourgogne 1093 CAPS), Crédits photo : Carlos Castillo

Cette exposition originale, articulée autour de plusieurs rencontres et échanges, a permis de mieux faire connaître les différents domaines de recherche pour créer des œuvres singulières qui viennent enrichir le champ de la création. Il s'agissait de donner aux futurs artistes l'opportunité de montrer comment l'art et la science peuvent cohabiter, réfléchir ensemble et évoquer de nouvelles interrogations. Les œuvres de l'exposition Synapse(s) ont ainsi ponctué de manière originale la Semaine du Cerveau à Dijon, offrant au spectateur, à travers ses sens et ses émotions, un moyen de s'interroger sur les problématiques neuroscientifiques actuelles.

*Alexandre Benani et Arnaud Leleu*



## Quelles neurosciences à l'ère de l'Anthropocène ?

DANIELE SCHÖN, REMI MAGNIN,  
JULIEN LEFEVRE, MANUEL MERCIER

*Institut de Neurosciences des Systèmes et  
Institut de Neurosciences de la Timone,  
Marseille*



En 2022, une trentaine de chercheuses et chercheurs appartenant aux 9 Laboratoires de neurosciences de l'Université Aix-Marseille ont obtenu un financement via l'Institut d'Etablissement NeuroMarseille dans le but d'entamer une démarche réflexive de la discipline et engager une discussion sur l'avenir de la communauté des neurosciences face à la crise climatique. L'article qui suit est un des résultats des échanges, séminaires et stages de cette démarche qui porte le nom de *What Neurosciences In The Anthropocene Era ?* et d'une passionnante session du [Brainhack 2023](#) sur le futur des Neurosciences, coordonnée par Hao Tam Ho & Jean-Michel Hupé. Le contenu de cet article n'engage que ses auteurs.

*Chaque progrès donne un nouvel espoir, suspendu à la solution d'une nouvelle difficulté. Le dossier n'est jamais clos. (Claude Lévi-Strauss, Le Cru et le Cuit)*

Pour espérer infléchir la trajectoire du réchauffement climatique et le dépassement de la plupart des limites dites planétaires (1), notre société fait face au défi de se transformer. La recherche scientifique, bien qu'elle soit porteuse d'espoir, porte aussi une responsabilité dans les développements technologiques et leurs impacts environnementaux (2).

### **Quelle place pour les neurosciences dans la compréhension de la crise écologique ?**

Face aux bouleversements environnementaux et à leurs conséquences alarmantes, les champs scientifiques étudiant de près ou de loin le cerveau (e.g., psychologies, sciences cognitives) sont l'objet d'attentes. On demande parfois aux neurosciences d'apporter des éclairages sur la perception des risques environnementaux souvent perçus comme trop abstraits ou lointains, sur l'absence de prises de décision pro-environnementales, les freins-leviers ou les biais dit « cognitifs » éventuellement associés, sur le rôle des émotions et de l'éducation dans les comportements.

En réponses, certains chercheurs promeuvent un usage de ces connaissances dans une perspective de management du comportement (e.g., nudges<sup>1</sup>) afin de le rendre « pro-environnementaliste » (3). Cette vision paternaliste est néanmoins très critiquée car elle est suspectée de retarder la mise en œuvre de mesures réellement efficaces au niveau de l'état et des entreprises tout en rejetant la responsabilité sur l'individu (4).

Les bouleversements environnementaux actuels et leurs conséquences offrent aussi de nouveaux champs d'études. Que ce soit sur la santé dans une perspective adaptative, ou sur la poursuite d'une naturalisation de traits comportementaux ou sociaux. Ainsi on voit des études détailler l'impact de la température sur les fonctions cognitives, d'autres mettre en évidence une corrélation entre l'épaisseur corticale des régions frontales dorsolatérale et des mesures définies comme pro-environnementales, pouvant le cas échéant être accrues suite à des stimulations transcrâniennes ciblées.

Quelle que soit les postures adoptées par notre communauté sur les liens entre neurosciences et bouleversements écologiques, il nous semble important de reconnaître que, d'une part les connaissances que nous avons déjà sur les comportements humains, les fonctions cognitives et leur bases neurophysiologiques nous donnent une possible clef de lectures de certains phénomènes, et d'autre part, que les racines de la crise sont profondément ancrées dans la structure sociétale et plus en lien avec le modèle ultra-libéral des sociétés humaines qu'avec le modèle de Hodgkin-Huxley ou le postulat de Hebb.

### Est-ce que les neurosciences contribuent activement à accentuer la crise écologique ?

De nombreux questionnements traversent aujourd'hui la recherche académique dans son ensemble, par la voix de nombreux collectifs (e.g., [Labo1.5](#), [AtEcoPols](#), [Scientifiques en Rebellions](#)). Ces questionnements dépassent l'organisation et l'impact de la recherche académique (5). Il s'agit de démarches transdisciplinaires, nourries entre autres par l'épistémologie, l'histoire des sciences ou l'écologie politique et qui ont été repris dans les champs

disciplinaires avec leurs propres spécificités, y compris les neurosciences.

Dans notre champ disciplinaire, les prises de positions sont souvent « modérées », comme celle de Zak *et al.* (6), dans la prestigieuse revue *Nature Neuroscience*, allant jusqu'à prôner la fermeture des hottes aspirantes lorsqu'elles ne sont pas utilisées (...). De nombreuses publications soutiennent les conférences virtuelles ou hybrides pour réduire les déplacements et ainsi diminuer l'empreinte carbone des scientifiques et des sociétés savantes qui organisent les congrès. Parfois, les considérations prennent en compte le rôle que la communauté des neurosciences peut jouer dans la promotion de la recherche durable en utilisant les financements pour encourager les entreprises à adopter des pratiques respectueuses de l'environnement. Rae et collègues (7) vont plus loin et ajoutent que les universitaires peuvent également favoriser la durabilité institutionnelle en préconisant non seulement des bilans carbone et des plans de réduction des émissions, mais aussi des pratiques financières durables. Les auteurs suggèrent que l'action climatique devienne partie intégrante de la recherche, de l'enseignement et de la vulgarisation scientifique. En effet l'engagement auprès des politiques et l'utilisation de l'influence sociale au sein des cercles académiques pourraient promouvoir davantage des comportements plus respectueux du système Terre.

Néanmoins, d'après des études sur les bilans carbone des laboratoires, dans de nombreux domaines de recherche (y compris la biologie), c'est l'activité même du laboratoire qui représente l'impact le plus important, ce qui peut être approché de manière indirecte à travers l'empreinte des achats (8). C'est donc bel et bien notre recherche *stricto sensu* qu'il faut remettre en question.

### Le mythe de la croissance

Le modèle économique de croissance, bien souvent chaperonné par le mythe du progrès, si fortement ancré dans notre société, est bien présent dans le monde de la recherche (Figure 1). Le « bon » chercheur est celui ou celle qui publie beaucoup, qui obtient beaucoup d'argent et qui encadre beaucoup d'étudiants (la qualité de l'encadrement étant souvent inversement proportionnelle à leur nombre). Les neurosciences d'aujourd'hui sont tributaires de technologies high-tech

<sup>1</sup> Un nudge est une technique inspirée de la psychologie comportementale, utilisée pour encourager les gens à adopter certains comportements sans les contraindre directement. Le concept de nudge est sujet à de nombreuses critiques, essentiellement sur la

manipulation de la liberté de choix, le risque de paternalisme, et des limites en termes d'efficacité et d'applicabilité.

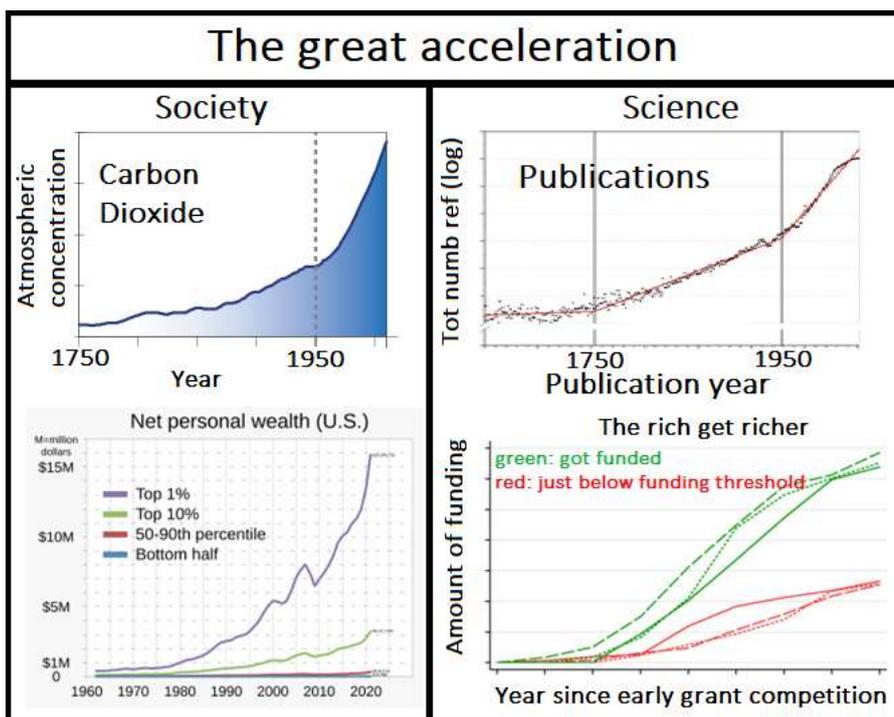
et de leurs corollaires en termes de consommation énergétique et de déchets. Elles se focalisent sur les moyens de plus en plus « puissants » : les IRM sont passées de 0.5T à 11T, l'EEG est passé de quelques électrodes à plus de 256 capteurs, les enregistrements unitaires sont aussi passés de quelques neurones à des milliers de neurones. La quantité de données a ainsi changé d'échelle et se nomme maintenant « Big Data ». La croissance exponentielle n'a pas épargné la taille des modèles utilisés, par exemple le nombre de « neurones artificiels ». Si les promesses vantées par certains scientifiques et industriels sont souvent grandiloquentes, les résultats en termes d'avancées des connaissances n'ont pas suivi dans les mêmes proportions. Comme en génomique il y a deux décennies, les avancées théoriques en neurosciences sont négligeables au regard du gigantisme des projets. Par exemple, une enquête journalistique (9) indique que la plus grande partie des chercheurs contactés ont eu du mal à citer une contribution majeure du *Human Brain Project* (600 millions d'euros) au cours de la dernière décennie. En revanche ces courbes de croissance technoscientifiques ont fait apparaître de nouveaux problèmes, comme celui de la systématisation de corrélations aléatoires dans des jeux massifs de données (10), ou bien l'interprétabilité des modèles, souvent inversement proportionnelle à la performance (sans oublier que « prédire n'est pas expliquer », Thom, 2009). Sans doute encore plus grave, le modèle « d'excellence » des agences de moyens qui mise tout l'argent sur peu de chercheurs (majoritairement des hommes, cf. [ERC report](#)) va au détriment des autres collègues et donc de la (bio)diversité des idées.

La symbiose entre science et innovation technico-industrielle a basculé dans un « rapport de capture pure et simple » (11), et la course à l'armement (gros cluster, grosse IRM, ...) semble parfois privilégier l'outil plutôt que la pertinence scientifique des recherches, l'exploit technique plutôt que la réflexion théorique (qui a pourtant guidé en physique une grande partie des recherches actuelles). De plus, le pouvoir des images, visant une résolution toujours plus fine, tend à nous les faire percevoir (et donc à les diffuser au grand public) comme des preuves tangibles, renforçant la fausse idée que voir, c'est savoir. Malheureusement, nous avons l'impression que seule la prudence n'a pas suivi la courbe de croissance, alors qu'elle serait indispensable pour éviter toute dérive transhumaniste ou une militarisation accrue de la science.

### Les dangers du paradigme unique

Alors que l'étude de la pensée et des comportements humains était initialement réservée à des disciplines rattachées aux sciences humaines, le XXI siècle voit émerger la volonté de décrire voire simuler les mécanismes de la pensée, sur la base d'une approche biologisante réductionniste. Le risque devient alors fort de s'enfermer dans un paradigme car voir au-delà nécessite une ouverture à d'autres formes de savoirs, à des réflexions philosophiques, et à des approches interdisciplinaires.

Les neurosciences computationnelles, le vent en poupe, semblent ainsi avoir oublié leur propre histoire et les limites des constructions et métaphores qui les ont



**Figure 1:** Modèles de croissance dans la société et dans la science illustrés par les courbes de croissance du dioxyde de carbone, du patrimoine personnel, du nombre de publications, et des financements des scientifiques déjà financés. D'après Steffen et al 2015, Bornmann & Mutz 2015, Wikimedia, Bol et al, 2015.

façonnées. Elles ont oublié que la vision du cerveau comme machine nous vient de Descartes, qui était influencé par les automates, flûtistes mécaniques, nymphes, dragons et satyres animés pour égayer des fêtes aristocratiques. Elles ont oublié aussi que la vision en réseau nous vient tout d'abord de Helmholtz, qui comparait le système nerveux au système télégraphique. Elles ont oublié que les termes, réseaux de neurones et neurones artificiels, sont aussi loin de la biologie et de la psychologie que l'intelligence artificielle est loin de l'intelligence émotionnelle et sociale. Elles ont oublié que l'évolution des conceptions du cerveau est dépendante des avancées techniques (automates, télégraphe, ordinateur) et que la vision computationnelle et réductrice de l'esprit ne fait pas exception. Dans ce contexte, et pour sortir les neurosciences de ce rapport de dépendance conceptuelle des technologies, la communauté pourrait envisager une ouverture vers les représentations complexes et situées (c.a.d. contextuelles) du cerveau, telles que proposées (parfois implicitement) par l'anthropologie, la sociologie et la philosophie.

Les neurosciences, à l'instar d'autres champs disciplinaires, sont entrées de plain-pied dans l'ère du Big Data et de l'Intelligence Artificielle. Au-delà des problèmes statistiques évoqués plus haut et au-delà de l'impact croissant d'une telle technologie sur l'environnement (12), il conviendrait aussi de questionner le pourquoi d'une telle recherche au vu de ses nombreux impacts indirects. Si les effets rebond sont difficiles à estimer, il faut envisager les conséquences liées aux usages des technologies sur la transformation de nos cadres de travail. Les exemples sont nombreux : changements très rapides dans les pratiques scientifiques, liens entre universitaires et Big Tech, promotion via les valeurs de l'IA d'une idéologie de la performance. Le « chercheur somnambule » (11) qui court après ses demandes de financement a-t-il le temps de la réflexivité qui appelle à une pause pour examiner toutes ces implications indirectes de ses recherches ?

D'autres exemples montrent aussi à quel point les neurosciences peuvent avoir un impact indirect sur les représentations du public. Ainsi les implications de certains résultats de neuroimagerie tendent à « biologiser » les difficultés d'apprentissage au sein d'objectifs éducatifs donnés, pouvant donner lieu à une invisibilisation des facteurs sociaux explicatifs de ces difficultés. Il n'est donc pas étonnant de retrouver ces pratiques défendues avant tout par les tenants de l'ordre socio-économique actuel, comme forme de légitimation

de leurs choix (cf. la [Tribune libre de Brun & Gonon publiée dans la Lettre n° 65](#)).

Un autre exemple : la thèse du 'bug humain', reprise dans la bande dessinée *Le Monde sans fin* (Blain & Jancovici, 2021, ouvrage le plus vendu en France en 2022) propose que les ravages écologiques liés à la surconsommation seraient dus aux comportements individuels déterminés par une structure sous-corticale impliquée dans les circuits de la récompense. Ce serait donc la nature humaine la cause de la crise écologique et du modèle capitaliste, de quoi déresponsabiliser tous citoyens et les citoyennes habitées de valeurs humanistes.

### En conclusion

Nous souhaitons ajouter ici aux propositions - souvent plus d'ordre pratique - de nos collègues cités plus haut, des idées sans doute un peu utopiques (selon nous plus réalistes), mais qui puisent dans une vision complexe de notre discipline et de la science en générale.

Tout d'abord il nous semble primordial, sur les liens entre science et technologie, de se questionner sur les bénéficiaires effectifs des développements à venir. D'examiner en détail le rapport risques bénéfiques de technologie telles que les jumeaux virtuels en questionnant leur impact sur la justice sociale, leur risque de manipulation et d'ingérence dans la vie privée ainsi que leur faisabilité d'ici 30 ans au regard de leur coût énergétique important (dans un monde déjà « épuisé »).

Il nous semble aussi capital de discuter ouvertement des impacts négatifs potentiels que les pratiques des grandes entreprises technologiques, peuvent avoir sur la recherche scientifique, les sociétés, et les individus, mais aussi de clarifier les liens entre les scientifiques et ces entreprises pour éviter des conflits d'intérêts et garantir l'intégrité de la recherche.

En ce qui concerne le modèle de croissance de la recherche, nous souhaitons la mise en place d'une régulation dans les modalités de financement (13): limiter le nombre de subventions permettrait de ralentir la course et augmenter la qualité de la recherche. Un ralentissement convivial pourra prendre la forme d'une construction collective impliquant les citoyennes et les citoyens et inspirée de la démocratie participative (14; <https://horizon-terre.org/>).

Enfin, pour éveiller les chercheurs aux dangers d'une approche trop technologique en neurosciences, qui pourrait mener à une vision épistémologiquement insoutenable et biaisée de l'esprit humain, nous

pensons que réintroduire la pluralité disciplinaire (15, 16), en intégrant aux laboratoires de neurosciences des domaines comme l'anthropologie et la philosophie, permettrait de ralentir la course technologique, repolitiser et démocratiser les savoirs (17) et renforcer la responsabilité scientifique (15).

daniele.schon@univ-amu.fr

r.magnin@strate.design

julien.LEFEVRE@univ-amu.fr

manuel.MERCIER@univ-amu.fr

### Références

- (1) Rockström, J., Steffen, W., & Foley, J. A. (2009). *Nature*, 461(7263), 472-475.
- (2) Bonneuil, C., & Fressoz, J. B. (2013). *L'événement Anthropocène*, Média Diffusion.
- (3) Luo, Y., & Zhao, J. (2021). *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 42, 22-26.
- (4) Chater, N. & Loewenstein, G. (in press). *Behavioral and Brain Sciences*.
- (5) Urai, A. E., & Kelly, C. (2023). *Elife*, 12, e84991.
- (6) Zak, J.D., Wallace, J. & Murthy, V.N. (2020). *Nat Rev Neurosci* 21, 347–348
- (7) Rae, C.L., Farley, M., Jeffery, K.J., Urai, A.E. (2022). *Brain Neurosci Adv.* 6.
- (8) De Paepe, M., Jeanneau, L., ... Estevez-Torres, A. (2023). *PLOS Sustainability and Transformation*, 3(7).
- (9) Yong E (22 July 2019). The Human Brain Project Hasn't Lived up to its Promise. *The Atlantic*.
- (10) Calude, C. S., & Longo, G. (2017). *Foundations of science*, 22, 595-612.
- (11) Stengers, I. (2017). Une autre science est possible! La découverte.
- (12) Ligozat A-L, Lefevre J, Bugeau A, Combaz J. (2022). *Sustainability*. 14(9):5172.
- (13) Frith, U. (2020). *Trends in cognitive sciences*, 24(1), 1-2.
- (14) Callon, M. (1999). *Les Cahiers de la Securite Interieure*, 38, 4e trimestre, 37-54.
- (15) Coutellec, L. (2015). *La science au pluriel*. Editions Quae
- (16) Monier, C. (2018). *Intellectica*, 69(1), 27-132.
- (17) Monnin, A. (2023). *Politiser le renoncement*. Éditions divergences.