

•Jean-Pierre
Bourgeois
CNRS URA2182
'Gènes, Synapses, et
Cognition'.
Laboratoire de
'Génétique Humaine
et Fonctions
Cognitives'
Professeur Thomas
Bourgeron).
Département de
Neuroscience. Institut
Pasteur, Paris.

Robustesse et fragilités des synapses sociales

Pour un neurobiologiste le cortex cérébral est LE tissu social. Le Professeur Robin Dunbar (1992) nous a montré une corrélation entre la taille du cortex cérébral et la taille du groupe social dans lequel naît, se développe, mûrit, et s'émancipe un individu primate, selon son espèce. Le paleoneurobiologiste Harry J. Jerison a suggéré que l'environnement naturel (savane, forêt) n'était pas plus complexe pour nos ancêtres primates que pour les autres espèces animales du voisinage. Ce qui était plus complexe, c'était l'apprentissage de l'organisation du groupe social auquel ils appartenaient, avec ses règles de vie, ses hiérarchies, ses signaux de communication, ses cultures, etc...

Au cours de l'évolution des primates, la pression de sélection dominante pourrait avoir été l'ensemble des contraintes associées à cette complexité sociale (Cheney and Seyfarth, 2007). Aujourd'hui, les neurobiologistes constatent que vivre dans un environnement plus riche en interactions sociales augmente anatomiquement et fonctionnellement certaines structures corticales, conférant un avantage sélectif (Sallet *et al*, 2011). Le cortex cérébral, essentiellement connecté sur lui-même (Bourgeois, 2003), sert à percevoir le flux constant des événements des environnements naturel et social, les mémoriser, les utiliser correctement pour agir efficacement, représenter les échecs et les succès des actions, et surtout à représenter l'histoire de ces représentations. La synaptogenèse dans le cortex cérébral commence très tôt pendant la vie fœtale. Elle est en même temps très robuste et hypersensible aux qualités de l'environnement. Ce tissu cortical-social est le lieu d'immenses capacités créatrices mais aussi de grandes fragilités. Le neurobiologiste constate expérimentalement que de multiples altérations précoces de l'environnement social altèrent les circuits synaptiques et que ces effets persistent jusque dans la vie adulte. Forces et faiblesses de nos synapses !

Le développement synaptique précoce du cortex cérébral

Une synapse est un assemblage macromoléculaire formant des structures très stables morphologiquement (peut-être des années) mais aussi microphysiologiquement très dynamiques, pouvant réagir dans des temps courts (de l'ordre de la milliseconde). Chaque synapse

constitue un point d'articulation crucial entre deux ensembles de contraintes. D'une part, les contraintes liées aux régulations génétiques et métaboliques intra-neuronales, résultant de l'inscription de l'histoire évolutive du cortex pendant 300 millions d'années. D'autre part, les contraintes fonctionnelles liées au flux permanent d'activités électrophysiologiques circulant dans les réseaux neuronaux (activité évoquée), résultant de l'inscription de l'histoire de l'individu. La distribution topologique tri-dimensionnelle des synapses dans le cortex, ce que l'on nomme la synptoarchitectonie, est organisée spécifiquement avec une grande précision dans un câblage cortical très compact.

Les premières synapses sont observables très tôt (6^{ème} semaine postconceptionnelle) dans le protocortex fœtal humain qui produit déjà spontanément de l'activité électrophysiologique. Vers la moitié de la gestation (20-24^{èmes} semaines) commence une phase de production massive de contacts synaptiques, jusque vers 2-3 ans. Des milliards de synapses apparaissent à chaque seconde dans l'ensemble du cortex humain pendant la période périnatale. Les cartes topographiques sensorielles, motrices, et cognitives, sont formées pendant cette phase. L'activité spontanée précoce est remplacée par l'activité évoquée représentant l'environnement. Ensuite vient une phase « en plateau » pendant laquelle la densité moyenne des synapses dans le tissu cortical est maintenue à sa valeur maximale jusqu'à la puberté. C'est une période de réorganisations intensives des circuits synaptiques, très sensibles à l'environnement. Beaucoup plus de contacts synaptiques sont formés pendant ce

développement qu'il n'en restera chez l'adulte et jamais l'individu humain ne disposera d'autant de synapses que pendant cette période entre la naissance et la fin de la puberté. Dans le cortex préfrontal humain, ce plateau à haute densité de synapses se prolonge au-delà de la trentaine [Petanjek *et al.* 2011].

Robustesse et hypersensibilité des synaptogenèses périnatales

Au début, les synaptogenèses sont des processus développementaux très robustes. Les neurones sont programmés génétiquement pour produire une certaine quantité de synapses, par une activation coordonnée d'ensembles de gènes codant pour des protéines synaptiques. Ce 'programme précoce' des synaptogenèses est indépendant de l'environnement. C'est ainsi qu'apparaissent des synptoarchitectonies innées. Dans le cortex visuel primaire du singe macaque, la carte topographique organisée en colonnes de dominance oculaire est déjà établie à la naissance, c'est à dire avant toute expérience visuelle. Dans le cortex temporal de la même espèce, dans les premières semaines post-natales, il est possible d'enregistrer électrophysiologiquement des neurones présentant des propriétés spécifiques pour la reconnaissance des visages, et ces champs récepteurs sont déjà presque matures. Il a été montré que le nouveau-né possède la capacité de reconnaissance des visages [de Schonen, 2010].

Les phases péri- et post-natales des synaptogenèses sont hypersensibles à l'environnement: Les pédiatres connaissent bien les effets délétères des agents infectieux, radioactifs, toxiques, et des carences alimentaires, sur le développement du système nerveux central. Les neurobiologistes ajoutent aussi maintenant les altérations produites par l'hypersensibilité du développement des réseaux synaptiques aux qualités de l'environnement psycho-social. Cette hypersensibilité résulte de l'activation de gènes codant pour des protéines synaptiques très sensibles à l'activité neurophysiologique évoquée qui représente les stimuli issus de l'environnement extérieur au cortex cérébral.

Des expériences sur des rongeurs montrent que le développement de la synptoarchitectonie corticale devient hypersensible à des perturbations du monde extérieur dès la nais-

sance, avec des effets à long terme. La richesse connexionnelle en branches dendritiques, en synapses, en innervation cholinergique, l'abondance en facteurs neurotrophiques, en récepteurs glutamatergiques, en récepteurs aux corticoïdes, ainsi que la plasticité synaptique, sont proportionnelles à la richesse des soins maternels prodigués aux nouveaux-nés pendant la première semaine postnatale [Champagne *et al.* 2008]. Des situations de stress périnatal altèrent durablement l'expression de certains gènes dans le cortex préfrontal [Uchida *et al.* 2010] ou dans l'hippocampe [Gross *et al.* 2010]. Des maltraitements précoces altèrent les régulations épigénétiques des récepteurs aux glucocorticoïdes cérébraux [McGowan *et al.* 2009]. Des déprivations maternelles à la naissance modifient la distribution des épines dendritiques dans la couche II du cortex cingulaire antérieur. Cette altération de la synptoarchitectonie est très localisée et très fine. Elles altèrent aussi le niveau de neurotrophines cérébrales et induisent des comportements dépressifs [Gislaine *et al.* 2011]. De la même manière, des déprivations paternelles à la naissance entraînent des réorganisations synptoarchitectoniques fines dans l'hippocampe [Braun *et al.* 2011] ainsi que dans le cortex fronto-orbital impliqué dans le comportement social [Helmeke *et al.* 2009]. Toutes ces altérations précoces de l'environnement altèrent la mise en place des circuits synaptiques. Ces effets persistent jusque dans la vie adulte et sont accompagnés de modifications des capacités cognitives, émotionnelles et des comportements sociaux [Tomalski and Johnson, 2010].

A cette fragile épigénèse synaptique s'ajoutent les fragilités de l'épigénèse génomique. L'expérimentation animale montre en effet que ces mêmes stress périnataux, des déprivations maternelles, des traumatismes environnementaux et sociaux précoces, altèrent aussi la structure et le fonctionnement du génome. Ces altérations de l'expression de certains gènes sont hérissables sur plusieurs générations, entraînant aussi diverses altérations des comportements (dépressifs ou impulsifs) et sociaux [Mansuy 2012].

Cette simultanéité de la robustesse et de l'hypersensibilité des synaptogenèses peut être expliquée par l'amplification des plasticités synaptiques et génomiques pendant les périodes critiques du neurodéveloppement.

Les périodes critiques des synaptogénèses

La plasticité synaptique est l'aptitude des synapses à être modifiées fonctionnellement et anatomiquement en réponse à des modifications de l'environnement. Ces modifications synaptiques sont dites épigénétiques car elles ne sont pas rigidement contrôlées par les gènes. Les mécanismes des plasticités synaptiques sont multiples. Une période critique est une période transitoire du neurodéveloppement pendant laquelle ces diverses formes de plasticités synaptiques ont une amplitude maximale. Les effets de l'environnement sont à leur maximum. Pendant cette période critique, la présence et l'organisation normale de l'activité physiologique évoquée deviennent nécessaires à la croissance, à l'organisation géométrique des branches axonales et dendritiques, à l'affinement des circuits synaptiques, à leur fonctionnement optimal, en agissant sur cette plasticité synaptique élevée.

Entre la naissance et la puberté il y a beaucoup de périodes critiques. Pour chaque paramètre physiologique, dans chaque modalité sensorielle, motrice, ou cognitive, existe une période critique spécifique et précise dans le temps et pour différentes zones du cerveau. Peut-être y-a-t-il aussi des périodes critiques pour les compétences sociales ? De nombreux mécanismes moléculaires, génétiques et épigénétiques, contrôlent l'ouverture, la durée, et la fermeture de ces périodes critiques.

La durée des périodes critiques augmente significativement au cours de l'évolution du cortex cérébral. Par exemple, la période critique pour l'effet maximal d'une déprivation monoculaire dans le cortex visuel primaire (problème de l'amblyopie), dure 1 mois chez la souris, 3 ans chez le macaque et atteint son extension maximale, 10-15 ans, dans l'espèce humaine (Berardi *et al.* 2000). L'allongement de la durée des synaptogénèses, de la maturation des circuits corticaux, et de leurs périodes critiques, augmente significativement le nombre des ajustements fonctionnels de ces circuits et confère la plus haute plasticité synaptique au cortex humain. Cette "ouverture épigénétique" des synaptogénèses à l'environnement, maximale dans le cortex humain, constitue la source de nos exceptionnelles capacités socioculturelles

et créatrices, mais peut-être aussi une des causes de nos fragilités psychiques.

Dans certaines pathologies, des périodes critiques s'ouvriraient ou se fermentaient, trop tôt ou trop tard, ou jamais, produisant des hyperplastocités ou des hypoplastocités synaptiques à différents moments dans différents circuits neuronaux (LeBlanc et Fagiolini, 2011). Ces irrégularités altéreraient les interactions réciproques entre gènes, synapses, et environnement. Pendant la période postnatale de l'enfant humain, les aires corticales associationnelles pariétales, temporales, et préfrontales, servant les fonctions cognitives les plus élevées, s'accroissent anatomiquement deux fois plus vite que les autres territoires corticaux (Hill *et al.* 2010) tout en mûrissant fonctionnellement beaucoup plus lentement. Ce différentiel de croissance ajouterait encore des fragilités. Dans l'organisme humain, le cerveau est le plus gros consommateur d'énergie. Il a les plus grands nombres de gènes actifs, d'ARN messagers, de protéines, de cycles anaboliques actifs et aussi l'activité physiologique la plus élevée (Cáceres *et al.* 2003). Cette hyperactivité métabolique corticale se trouverait toujours au bord de la crise énergétique, augmentant encore plus la fragilité du cortex humain aux excès de son environnement.

De nombreux autres facteurs peuvent altérer les synaptogénèses : des altérations épigénétiques au niveau du génome et/ou des synapses par des agents pharmacologiques, des malnutritions etc.; des agents toxiques, le tabac, l'alcool, la cocaïne, l'héroïne, et les innombrables molécules industrielles dont nous ne savons rien des effets croisés ou cumulatifs sur le système nerveux; des agents infectieux neurotropes (virus, bactéries, champignons, prions, etc.); des causes environnementales (rayonnements ionisants, des traumatismes, des actes chirurgicaux etc.); des causes génétiques : les séquençages à grande échelle de l'ADN humain révèlent que le génome de la population "normale" présente une variabilité interindividuelle dans ses séquences nucléotidiques ainsi que des duplications ou des délétions de gènes, ou encore des mutations ponctuelles. Certaines apparaissent associées à des maladies psychiatriques.

Les diverses plasticités synaptiques, sources

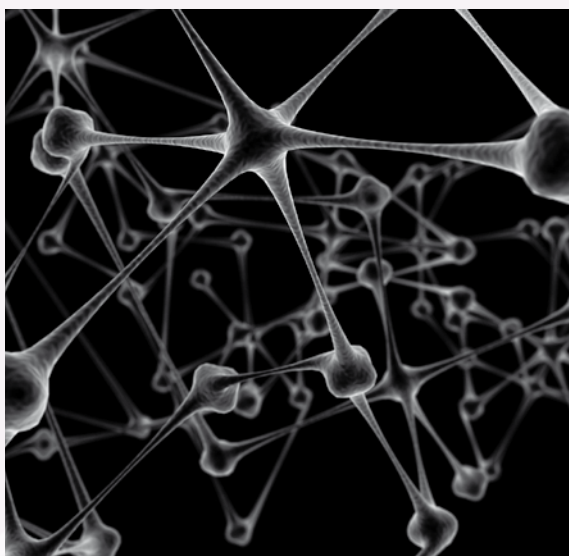
1. On pourrait aussi bien parler de souffrance psychique d'origine sociale, de traumatisme, de comportement de survie; mais nous n'entrons pas dans ces notions différentielles maintenant.

de nos capacités cognitives et de nos fragilités psychiques, offrent peut-être aussi des solutions thérapeutiques concevables dans l'avenir.

Des thérapies synaptiques ?

Des manipulations épigénétiques ?

À la pailleasse, les neurobiologistes apprennent à manipuler expérimentalement l'ouverture et la fermeture des périodes critiques pendant le développement du cortex cérébral et aussi chez l'adulte. Tout ce qui augmente l'activité synaptique excitatrice et/ou diminue le tonus inhibiteur des neurones augmente la plasticité synaptique et ré-ouvre des périodes critiques (Spolidoro *et al.* 2009).



Diverses stratégies sont déjà disponibles pour effectuer ces manipulations épigénétiques des synapses dans le cortex cérébral adulte. *Des méthodes pharmacologiques* : l'ouverture des périodes critiques peut être avancée et/ou prolongée par des traitements pharmacologiques avec des agonistes gabaergiques tel que le Diazepam. L'administration chronique de fluoxetine, un antidépresseur, restaure la plasticité synaptique dans le cortex du rat adulte en augmentant les taux de sérotonine, de noradrénaline, des facteurs de croissance neuronale, et aussi la synaptogenèse.

Des méthodes biochimiques : la dépolymérisation de la matrice extracellulaire par traitements enzymatiques, associée à des apports de facteurs de croissance neuronaux, re-plastifient les réseaux neurono-synaptiques.

Des méthodes cytologiques : la transplantation

de cellules gabaergiques "en période critique" dans du cortex adulte ré-ouvre une période critique de haute plasticité synaptique (Southwell *et al.* 2010). Des méthodes génétiques : dans un modèle murin du syndrome de Rett, l'injection stéréotaxique ciblée de virus recombinants réinsérant le gène *MeCP2* normal, réverse les symptômes (Skene *et al.* 2010).

Des Environnements Enrichis (EE) : un nombre croissant d'expériences sur les rongeurs montre que l'exposition d'un cortex adulte à un EE active une multitude de gènes, re-plastifie les synapses, et déclenche des synaptogenèses. Ces activations sont spécifiques pour chaque modalité concernée. L'augmentation du comportement exploratoire de rats adultes placés dans un EE est accompagnée d'un accroissement de la densité moyenne des synapses dans leur cortex moteur primaire. La stimulation intense d'une seule vibrisse entraîne une activation immédiate et en cascade d'une multitude de gènes, suivie d'une synaptogenèse transitoire dans le territoire correspondant du cortex somatosensoriel primaire. Etre papa fait pousser des synapses dans le cortex préfrontal adulte ! Un EE en odeurs stimule la neurogenèse et la synaptogenèse à partir de cellules souches dans le système olfactif adulte. Les activités psychiques et physiques (exercices, massages) replastifient les synapses. Un EE peut contrer les effets d'une déprivation maternelle précoce (Bredy *et al.* 2004). Un EE peut prévenir les effets pathogènes de l'acide valproïque déclenchant un syndrome autistique. On peut aussi exploiter les interactions entre modalités sensorielles, motrices et cognitives. La restauration de la plasticité synaptique dans une modalité sensorielle donnée, par exemple dans le cortex visuel, peut aussi être stimulée par l'activation d'autres modalités sensorielles, motrices, et cognitives. Des souris nées et élevées dans le noir présentent un retard significatif de la maturation anatomo-fonctionnelle de leur cortex visuel et un allongement de la période critique. Si ce développement dans le noir est effectué dans un EE, alors le développement du système visuel est ré-initié par une restauration de la plasticité synaptique (Bartoletti *et al.* 2004). Cette restauration peut aussi s'effectuer en privilégiant le paramètre temps. Par exemple, des réapprentissage par petits incréments discrets, mais sur une longue durée, peuvent réorganiser les circuits neurono-synaptiques adultes.

Des Environnements Appauvris : pendant les périodes critiques, il est possible aussi de retarder la maturation des circuits synaptiques en plaçant les individus en environnement appauvri. Le développement dans un environnement de lumière stroboscopique, ou dans le noir, prolonge la période critique du développement du cortex visuel primaire. Le développement dans un environnement sonore de 'bruit blanc continu' prolonge celle du cortex auditif primaire.

Des méthodes psychothérapeutiques : les thérapies comportementales cognitives semblent réorganiser fonctionnellement les circuits corticaux (Paquette *et al.* 2003), mais nous ne savons pas encore s'il y a aussi une réorganisation de la synptoarchitectonie. Je fais l'hypothèse qu'un bon travail psychanalytique replastifie les circuits synaptiques.

On peut envisager de combiner ces diverses manipulations épigénétiques des synapses pour réparer des circuits synaptiques défectueux, en réinstaurant de l'épigénèse synaptique orientée, au cours du développement et dans le cortex cérébral adulte. Ces effets épigénétiques de l'environnement sont actuellement explorés sur des modèles expérimentaux des neuropathologies humaines.

Conclusion

Les neurobiologistes savent que la bataille de l'inné et de l'acquis est aujourd'hui dépassée par des processus autrement plus complexes dans lesquels les gènes, les synapses, et l'environnement interagissent constamment, de manière très dynamique. Chez l'être humain, l'individuation sociale et culturelle commence avant la naissance et dure toute la vie. L'inscription épigénétique permanente de l'histoire de l'individu dans l'affinage final de ses circuits synaptiques commence très tôt pendant la gestation et dure toute la vie, avec un effet maximum pendant les périodes critiques du développement. Dans le cortex cérébral, les synaptogenèses coïncident avec les étapes majeures des maturations des fonctions sensorielles, motrices, cognitives et sociales. Dans l'espèce humaine c'est précisément pendant ces

phases que les représentations essentielles de la culture sont transmises. Elles devraient être diversifiées et largement ouvertes à l'altérité et à l'articulation des idées (Hines *et al.* 2011). C'est alors qu'elles sont trop souvent les plus restrictives, avec des apprentissages intra-culturels déjà excessivement refermés sur eux-mêmes.

Nous avons vu que nombreuses causes peuvent altérer les interactions réciproques entre gènes, synapses, et environnement pendant le neurodéveloppement. Nous avons vu que les synaptogenèses corticales sont hypersensibles à de multiples altérations précoces de l'environnement naturel et social, avec des effets persistant jusque dans la vie adulte, et même héréditaires sur plusieurs générations. Mais la plasticité synaptique est aussi présente jusqu'au terme de la vie. Il n'est donc jamais trop tôt, ni trop tard, pour prendre soin !

Parmi les altérations de l'environnement on peut se demander ce qu'apporte le flux massif d'informations et d'images (Mayer-Schönberger, 2009) que les medias modernes déversent quotidiennement dans le cortex cérébral des enfants et des adultes. S'agit-il d'un enrichissement, d'une saturation, ou d'un abrutissement de nos cortex ? A quelles nouvelles pressions de sélections sont-ils soumis ? A cela, il faut ajouter les conséquences de l'accélération du temps social évoquée par le philosophe Hartmut Rosa (page 4 de cahier).

Pour un neurobiologiste, il est évident que le développement harmonieux d'un cortex cérébral ne peut se faire que dans un environnement stable, paisiblement excitant, affectueux, riche en soins, en informations nombreuses, en interactions sociales rassurantes, constructives, heureuses, variées, enrichissantes et créatrices. Le seul bon sens devrait suffire, mais comment rendre cette simple évidence accessible aux cortex cérébraux, souvent saturés, des dirigeants de tous poils ? ||