

PLASTICITE ET VIEILLISSEMENT CEREBRAL

Mettre en place des stratégies de ralentissement des processus de vieillissement cérébral

Le vieillissement est intimement lié à des modifications cognitives : attention, mémoire, apprentissage sont les plus souvent touchés, du moins font l'objet des plaintes les plus fréquentes.

Que se passe-t-il en réalité ? Comment le neurone exprime-t-il le vieillissement ? Fonctionne-t-il moins bien ? Ou tout simplement est-il en train de dégénérer ou de mourir ?

En fait à quel mécanisme imputer ces baisses de performances intellectuelles indissociables de l'avancée en âge ?

Pas de mort neuronale dans le vieillissement

Les recherches dans ces domaines ont considérablement progressé, mais beaucoup d'inconnus demeurent.

Il y a une vingtaine d'années prévalait l'idée qu'en vieillissant l'individu perdait dans certaine région du cerveau des neurones. Mais on n'y voyait que l'avancée inexorable du temps.

Aujourd'hui, les chercheurs ont bien mis en évidence une mort neuronale, mais elle survient plus tôt et est irrémédiablement associée à une pathologie comme la maladie d'Alzheimer, le Parkinson ou la chorée de Huntington (mouvements anormaux qui donnent l'impression que les malades sont ivres en permanence). Il ne s'agit en rien de vieillissement normal.

Alors si la cellule ne meurt pas, comment expliquer le vieillissement normal avec sa baisse des fonctions cognitives dont les chefs de file sont le petit trouble de mémoire, la diminution de l'attention et de la résistance aux interférences, la difficulté d'élaborer des doubles tâches ?

Actuellement les neurophysiologistes pensent que le neurone est « malade » et fonctionne donc plus ou moins bien mais il vit toujours : son activité énergétique serait diminuée, il éliminerait moins de déchets et les détritiques s'accumuleraient.

En fait toutes les plaintes cognitives des personnes âgées ne seraient que des conséquences de ces altérations cellulaires.

Le Vieillissement, un style cognitif particulier

On est bien loin de la véritable pathologie dégénérative : pour des raisons mal connues (génétiques ?, environnementales ?), les neurones dégèrent dans certaines zones du cerveau, comme au niveau de la mémoire pour la maladie d'Alzheimer ou de la régulation motrice pour le Parkinson, aboutissant à plus ou moins longue échéance à une démence.

Le vieillissement normal n'est pas non plus une étape préalable, un premier stade à une maladie dégénérative. Il faut admettre que le vieillissement est tout simplement un style cognitif particulier.

Mais en réalité il n'y a pas de vieillissement des neurones pur. À partir d'un certain âge, tout le monde présente des pathologies multiples plus ou moins marquées : des atteintes vasculaires (athérosclérose), des douleurs impliquant des réactions cognitives, ou la prise de médicaments qui influe aussi sur le neurone. Il est donc très difficile pour les spécialistes de définir ce qu'est un neurone normal vieillissant, d'autant plus que les pathologies dégénératives démarrent tôt et restent longtemps silencieuses ou avec au début quelques conséquences banales sur la cognition.

La réserve cérébrale

Les épidémiologistes ont mis en évidence la notion de réserve cérébrale par stimulation du cerveau. Cette réserve permettrait ainsi de résister aux agressions du vieillissement, mais aussi à celles plus pathologiques des lésions vasculaires ou dégénératives.

Une étude américaine réalisée chez des religieuses au sein d'un couvent (les sœurs avaient choisi de faire progresser les recherches et se prêtaient donc à des investigations cliniques) a montré que l'intensité de l'activité cognitive a un effet protecteur vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. Cet effet est d'autant plus marqué que la stimulation cérébrale est importante, qu'elle a démarré tôt, les premières années de la vie et s'est poursuivie tout au long de l'existence.

L'étude Paquid (étude française sur la maladie d'Alzheimer) a également montré que les loisirs, en stimulant le cerveau, seraient protecteurs : un bas niveau socioculturel ou d'occupation sociale apparaissent comme d'importants facteurs de risque de maladie d'Alzheimer.

Ainsi à risque égal, celui qui a eu une activité cérébrale importante et la poursuit, n'échappera pas à un Alzheimer ou à des lésions vasculaires si ces affections doivent survenir, mais il s'en défendra mieux et elles apparaîtront plus tard.

En effet, la plasticité cérébrale persiste aux 3^{ème} et 4^{ème} âge.

Un outil thérapeutique : stimuler la plasticité cérébrale

Les recherches physiologiques ont donc montré que l'activité cognitive stimule le cerveau par l'établissement de connexions synaptiques qui consisteront à créer une véritable réserve qui protégeront pendant un certain temps d'éventuelles lésions pathologiques.

Ces notions sont aujourd'hui érigées en véritable stratégie thérapeutique non médicamenteuse. Les scientifiques pensent que la stimulation cérébrale (lectures, sorties, rencontre et confrontation avec les autres, non-refus de l'innovation, refus de la routine, bénévolat...) est un excellent moyen pour prévenir les décompensations cérébrales. Il faut appliquer ces règles tout au long de la vie et en particulier au moment de la retraite. L'important est la multiplicité des activités et leur diversité : faire des mots croisés toute la journée est loin d'être suffisant.

La création (la musique, la peinture...) aurait aussi un effet très positif de stimulation de la plasticité cérébrale.

Ainsi des groupes de stimulation collective, d'arthérapie ou de musicothérapie trouvent toute leur justification. Certains sont prêts à être mis en place dans les groupes « mémoire » de différents hôpitaux.

Côté médicament, des recherches ont également été menées : des vitamines comme la vitamine E ou des produits dérivés du Ginkgo sont actuellement à l'étude ; ils auraient des propriétés protectrices, tout comme le régime méditerranéen et la consommation importante de poissons en favorisant la résistance du neurone aux agressions.

LA PLASTICITÉ CÉRÉBRALE, QUE SAIT ON ? QUE PEUT-ON ?

La plasticité cérébrale est la capacité que possède le cerveau à réorganiser ses réseaux de neurones en fonction des stimuli extérieurs et des expériences vécues par l'individu ou d'adapter son fonctionnement suite à un traumatisme ou à une maladie.

Ce concept bénéficie aujourd'hui d'un essor considérable.

Toutes les recherches autour de ce thème ouvrent la voie à des progrès thérapeutiques d'avenir.

De la rigidité à la plasticité

Il y a une vingtaine d'années, les neurologues pensaient qu'une fois la maturation cérébrale acquise, plus rien ne se passait dans le cerveau. Il était devenu stable, rigide : le neurone mature ne pouvant se diviser, pour les scientifiques, il était impossible de s'enrichir en nouveaux neurones ; les acquisitions essentielles étaient faites dans l'enfance grâce à l'établissement des principales connexions, et ces dernières étant établies une fois pour toute, il était difficile d'acquérir d'autres compétences passé un certain âge.

Or, depuis une vingtaine d'années, les études se multiplient pour mettre en évidence la remarquable capacité du cerveau, jeune comme âgé, à s'adapter et se transformer en fonction de l'environnement, à remodeler les connexions entre ses neurones de façon à aménager des chemins privilégiés pour faire circuler des informations importantes. Le nombre de connexions est ainsi augmenté, d'autres neurones sont recrutés et une plus grande quantité de neuromédiateurs est libérée.

Un formidable pouvoir de réparation...

Ces phénomènes sont à la base de tout processus de mémoire et d'apprentissage, mais ils peuvent également intervenir pour répondre à des agressions et compenser les effets de lésions cérébrales en aménageant de nouveaux réseaux.

Et cette réparation « naturelle » peut aller au-delà et peut interférer avec les médicaments donnés pour une pathologie cérébrale. La notion de plasticité permettrait alors de comprendre les effets secondaires de certains médicaments, comme on le voit dans la maladie de Parkinson.

....avec des espoirs thérapeutiques réels

Déclenchée à bon escient, maîtrisée, cette formidable possibilité de réadaptation des neurones laisse envisager dans quelques années de larges applications thérapeutiques dans de nombreuses maladies neurologiques.

La recherche au premier plan

Ces notions relativement récentes font l'objet de recherches dans de nombreux laboratoires en France et à l'étranger. Les avancées sont considérables et permettent de voir de

formidables champs d'application dans la compréhension des modes de fonctionnement normal du cerveau, tout comme dans celui de pathologies aussi fréquentes que la maladie de Parkinson ou l'Alzheimer. Mais le chemin est encore long pour une application thérapeutique.

La recherche doit se poursuivre. Mais la recherche doit être aidée. La FRC œuvre dans ce sens et dans une période où les budgets de la recherche d'état traversent une crise, des initiatives comme celle de la FRC permettent à des laboratoires de recherche de poursuivre leur travail.

L'enjeu est de taille : guérir des maladies neurodégénératives comme le Parkinson ou l'Alzheimer ou de dysfonctionnement comme l'épilepsie.

LES DIFFERENTS VISAGES DE LA PLASTICITE CEREBRALE

De la plastique à la pratique

1° - Création de nouveaux neurones ... ou la souris réparée

On savait depuis longtemps que les insectes, les poissons pouvaient tout au long de leur vie fabriquer de nouveaux neurones cérébraux, mais cette fonction n'était pas pour l'homme, un être pourtant supérieur car il possède parole et intelligence. Du moins l'a-t-on cru, jusqu'à une dizaine d'années.

Les scientifiques se basaient sur deux notions pour rendre compte de cette impossibilité : la première, toujours d'actualité, est que le neurone adulte, mature, ne peut pas se répliquer ; la deuxième, battue en brèche actuellement, est que le cerveau adulte ne contenait pas de cellules souches. Pour ces 2 raisons, toute fabrication de neurones nouveaux était inenvisageable. On pensait même que la présence de nouveaux neurones pouvait être néfaste en dérégulant les réseaux déjà établis.

Or des études réalisées chez l'animal dans un premier temps, puis chez l'homme ont prouvé le contraire. Elles ont mis en évidence dans des endroits bien spécifiques du cerveau de la souris comme de l'homme adulte (l'hippocampe et le bulbe olfactif), des cellules souches capables de fabriquer de nouveaux neurones. Ces neurones, et ce n'était pas évident, auraient les mêmes qualités que des neurones préexistants.

Ce qui est étonnant dans cette étude, c'est que la fabrication des nouveaux neurones est modulée par l'environnement et l'expérience des animaux.

Ce phénomène de fabrication de nouveaux neurones n'a pas été pour l'instant observé dans d'autres parties du cerveau.

L'hippocampe joue un rôle important dans l'apprentissage normal mais aussi dans la mémoire et le comportement émotionnel. La perte de cette capacité de neurogénèse peut être en cause dans certaines pathologies comme l'épilepsie, la dépression ou les accidents vasculaires cérébraux.

Il est indéniable que ces découvertes ouvrent une ère nouvelle dans la compréhension des mécanismes de la mémoire et du comportement et peut-être de nouvelles perspectives thérapeutiques dans des pathologies comme les accidents vasculaires cérébraux et l'épilepsie.

Réf : Gage F. J Neurosci 2002 ;22 :612-3

Van Praag H. Nature 2002 ; 45 : 1030-4

Song H. et al. Nature 2002 ; 417 : 29-3

2° - Les reconnections... ou les mains reconnues

Les systèmes moteurs et sensori-moteurs du cerveau font preuve également d'une grande plasticité grâce aux connexions entre neurones qui peuvent de nouveau s'établir après une période de rupture. Plus concrètement des neurones qui ne communiquaient plus communiquent de nouveau.

Un bel exemple est donné par une expérience menée à la Salpêtrière par l'équipe des Docteurs Meunier et Vidailhet sur les patients atteints de trouble du tonus dont les mains et les doigts sont tordus par l'hypertonie. Ainsi les doigts se chevauchent de façon permanente en particulier le 5^e recouvre les autres. Il a été montré en stimulant ces doigts, que la représentation géographique des doigts au niveau du cerveau était inversée et cette inversion se retrouvait même du côté sain.

Un autre exemple (1) tout aussi spectaculaire est la façon dont un patient greffé des 2 mains a pu réorganiser son cerveau après des années d'amputation. L'amputation crée petit à petit une diminution de la représentation de la main au profit du coude par exemple et des muscles de l'avant-bras qui ont alors une représentation corticale très large. Mais après la greffe, le cerveau finit par reconnaître les mains greffées et leur redonne, dans les 2 mois qui suivent, la place qu'elles avaient avant. De nouvelles connexions, visualisées par l'IRM fonctionnelle, se sont établies, par réactivation des neurones qui avaient été mis en sommeil après l'amputation, faute de fonctionner.

Ainsi la plasticité cérébrale se fait selon le schéma normal de représentation du corps, celui qui prévalait avant l'amputation.

(1) Réf : Pascal Giraux. *Nature Neuroscience*, juillet 2001.

3° - La plasticité cérébrale dans la maladie de Parkinson ou... Comment mieux comprendre les effets délétères des médicaments

La maladie de Parkinson se caractérise par la disparition de neurones sécrétant la dopamine qui intervient dans le bon fonctionnement de nombreuses régions du cerveau. La dopamine est indispensable à la survie des cellules. C'est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une substance chimique libérée par les neurones. Elle permet de transmettre les influx au niveau des jonctions entre les cellules nerveuses. Elle se lie à des récepteurs spécifiques, les récepteurs à la dopamine.

Pour soigner la maladie on donne donc de la L Dopa, le précurseur de la dopamine. La dopamine ne peut fonctionner que si le récepteur cellulaire est à sa place. Or ces médicaments peuvent entraîner une *internalisation* de la serrure, c'est-à-dire des récepteurs pour éviter une stimulation neuronale constante.

Cependant, plus de récepteur signifie plus de dopamine : c'est ce qu'il se produit parfois au bout de quelques années de traitement où l'on se rend compte que la dopamine devient moins efficace. Le patient se retrouve alors bloqué.

Une des équipes de la Salpêtrière du Professeur Etienne Hirsch travaille actuellement sur ce.

Autre manifestation de la plasticité cérébrale, l'apparition sous traitement d'un autre type de récepteur à la dopamine : la cellule devient alors très sensible à la dopamine et le patient traité présente des mouvements anormaux. (Travaux du Docteur Pierre Sokoloff qui a bénéficié d'un contrat avec la FRC).

La plasticité cérébrale très étudiée dans la maladie de Parkinson permettrait ainsi de comprendre pourquoi le traitement devient inefficace ou trop efficace au bout d'un certain nombre d'années.

PLASTICITE CEREBRALE ET ENFANT

Tout n'est pas perdu, ses capacités de récupération sont optimum !

Chez l'enfant, le stock de cellules cérébrales, les neurones, est établi dès 20 semaines de grossesse et s'élève à 100 milliards de cellules. Ensuite il n'y aura plus de nouveaux neurones, mais il se produit une prolifération des liaisons (les synapses) entre les différents neurones. Cette prolifération va être considérable avec, au moment de la naissance, une densité synaptique considérablement supérieure (95 % de plus) à celle de l'adulte. Puis, tout au long de l'enfance, va se produire une sélection des synapses fonctionnelles avec en parallèle, une suppression des synapses non fonctionnelles, jusqu'à aboutir à une densité égale à celle de l'adulte entre 11 et 16 ans.

Cette faculté de connexion entre les neurones permet tous les apprentissages qui paraissent si aisés chez l'enfant. Elle permet aussi de limiter les dégâts » quand surviennent des lésions cérébrales quelles qu'elles soient. Une prise en charge de ces enfants, précoce, régulière, permet de stimuler les neurones sains, de créer de nouvelles connexions entre eux et ainsi de développer d'autres circuits moteurs et sensoriels suppléant les cellules lésées.

Par exemple : **les enfants Infirmes Moteurs Cérébraux** souffrent de troubles moteurs et sensoriels multiples, séquelles de lésions cérébrales pré ou périnatales. Il faut donc très tôt, dès l'âge de 6 mois de façon idéale, évaluer ces déficits et les traiter » par des apprentissages pluridisciplinaires. Mais plus tard, quand l'enfant est en âge scolaire, si la rééducation est moins performante, elle demeure cependant efficace et doit être absolument entreprise.

Ceci suppose cependant que les neurones ne soient pas trop lésés. C'est ce que l'on peut aussi espérer en cas de **traumatisme crânien**. Grâce à la réactivation de la plasticité cérébrale, il se produit des modifications plus ou moins importantes au niveau des réseaux de neurones qui concernent ceux directement touchés par l'agression, comme ceux auxquels ils sont connectés. Ainsi les zones non lésées peuvent en partie suppléer les zones lésées, après rééducation appropriée qui réactivera ces connexions inter neuronales.

Même possibilité de récupération chez l'**enfant épileptique**. Des crises survenant en pleine construction du cerveau, peuvent interférer avec le développement des réseaux de neurones et créer des troubles cognitifs plus ou moins sévères. Grâce à la plasticité cérébrale de ces enfants, des récupérations plus ou moins totales sont possibles lorsque l'épilepsie est contrôlée par des médicaments ou après intervention chirurgicale.

Dans tous ces cas, il apparaît que la récupération de lésions cérébrales est en partie possible chez l'enfant à condition de diagnostiquer très tôt les déficits, puis de mettre en route pas une rééducation adaptée : la meilleure connaissance des circuits neuronaux et de leur plasticité peut donc être d'un grand bénéfice.
