

Neuroplasticité : de l'adaptation physiologique au concept de plasticité thérapeutique

Brigitte Onténiente

INSERM, UMR 894, Centre de Recherches en Psychiatrie et Neurosciences, 2Ter rue d'Alésia, 75014 Paris, France

Auteur correspondant : Brigitte Onténiente, brigitte.onteniente@inserm.fr

Reçu le 27 mai 2008

Résumé – La neuroplasticité a tout d'abord été perçue comme la capacité du cerveau humain à s'adapter aux variations physiologiques de l'activité cérébrale par modification des structures synaptiques. Nous savons aujourd'hui que cette capacité comprend des modifications plus profondes qui s'étendent de variations du contenu neurochimique au remodelage de la circuiterie de larges territoires cérébraux. La plasticité neuronale joue un rôle majeur dans les réponses aux situations pathologiques, souvent en association avec des phénomènes de gliogenèse, d'angiogenèse et de neurogenèse. Récemment propulsée à l'avant-scène, l'existence chez l'adulte de zones prolifératives d'où naissent en permanence de nouveaux neurones suggère qu'un certain degré « d'auto-réparation » soit possible. Enfin la possibilité de remplacer les neurones perdus par transplantation de progéniteurs neuronaux a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques qui trouvent en grande partie leurs fondements dans les mécanismes de plasticité.

Mots clés : Remodelage phénotypique / neuroendocrinologie / neurones GABAergiques / neurogenèse / neurotransmetteurs

Abstract – Neuroplasticity: from physiological adaptation to the concept of therapeutic plasticity.

There is considerable evidence that the human brain maintains the ability to reorganize itself throughout life, an ability known as neuroplasticity. Initially demonstrated in physiological situations, neuroplasticity includes, and relies on, a number of adaptive mechanisms that include not only phenotypic modifications of neurons or synaptic reorganisation but also major modifications of brain circuitry after insults. Recently, the presence of neurogenic zones in the adult brain has unveiled a new aspect of brain plasticity that, together with emerging stem cell therapy, opens the possibility to take advantage of these natural reminders of the developmental period to repair lesioned tissues, a concept known as “therapeutic plasticity”.

Key words: Axonal remodeling / GABAergic neurons / neurotransmitters / neuroendocrinology / neurogenesis

Introduction

Les principes classiques de la neurologie considéraient le système nerveux central de l'adulte comme une entité finie et immuable. Malgré des déclarations qui allaient en ce sens, Santiago Ramón y Cajal démontrait dès 1888 chez l'oiseau que l'activité des neurones

modifie leur morphologie, posant ainsi les prémices d'un bouleversement conceptuel qui mobilise encore nombre de chercheurs et continue d'étonner les cliniciens. En 1906, Ernesto Lugaro (Lugaro, 1906) introduisait le terme de plasticité dans ce qui n'était pas encore les neurosciences, mais une discipline partagée entre neuroanatomie et neurophysiologie. Un

demi-siècle plus tard, Hebb (1947) apportait la notion de réponse aux modifications de l'environnement par remodelage des connexions nerveuses et montrait l'importance de l'apprentissage dans ce remodelage. Les années 80 furent prépondérantes dans l'évolution des pensées en montrant qu'outre la réorganisation en réponse à des situations physiologiques (Neves *et al.*, 2008), le cerveau adulte pouvait organiser une réponse à des situations lésionnelles en remodelant ses circuits de façon extrêmement large. Le facteur de croissance nerveuse (*Nerve growth factor*, NGF, Levi-Montalcini, 2004) devenait le prototype de familles moléculaires identifiées par leur implication dans la survie et la croissance neuronales mais cruciales pour la réorganisation post-lésionnelle. L'évolution des méthodes d'investigation non invasive (Rossini *et al.*, 2003) révélait ensuite que la réorganisation post-lésionnelle de circuits neuronaux ne concernait pas seulement la connectivité locale mais s'étendait à des territoires entiers et englobait des réponses tissulaires comme l'angiogenèse et la gliogenèse. Enfin, très récemment, l'existence d'une neurogenèse, soulignée par Ramón y Cajal en 1921, montrait que le cerveau adulte est également capable de générer de nouveaux neurones.

Le cerveau adulte nous apparaît aujourd'hui comme un système formidablement dynamique qui, bien qu'ayant une capacité à régénérer limitée, peut contourner ce handicap par la réorganisation physique et moléculaire de ses composants. Dernier concept en date, celui de plasticité thérapeutique (Pluchino & Martino, 2008) prend appui sur ce potentiel latent d'auto-réparation pour proposer de nouvelles approches thérapeutiques basées sur la mobilisation des capacités de réorganisation du système nerveux adulte, afin d'améliorer les compensations fonctionnelles en conditions pathologiques.

La neuroplasticité moléculaire

Le « principe de Dale », selon lequel un neurotransmetteur identifie une cellule pour une fonction donnée, est tombé au milieu des années 80 avec l'évolution des techniques d'identification du contenu moléculaire des cellules, ou neuroanatomie fonctionnelle (Harandi *et al.*, 1986). Les démonstrations successives de co-localisation de peptides avec des neurotransmetteurs « classiques » ou de co-localisation de plusieurs de ces transmetteurs (Mâgoul *et al.*, 1986) a remis en cause la notion même de hiérarchisation des molécules signalisantes en neurotransmetteurs, neuromodulateurs et neuropeptides.

Ces travaux montraient que la maturation terminale, qui donne à un neurone son identité neurochimique et, par là même, son rôle, n'est pas

définitive. Différents exemples de cette capacité à modifier le contenu moléculaire en situation physiologique extrême ou pathologique, ou versatilité neuronale selon le terme développé par André Calas (Calas, 1994), ont été décrits par la suite. Les neurones magnocellulaires du noyau supra-optique de l'hypothalamus, qui se caractérisent par leur contenu en vasopressine, expriment la tyrosine hydroxylase en situation hyper-osmotique (Abramova *et al.*, 2002). Les grains du gyrus denté, maillon du circuit trisynaptique hippocampique, sont excitateurs en situation physiologique et libèrent du glutamate. En situation d'excitotoxicité, ces petits neurones glutamatergiques modifient à la fois leur morphologie – en doublant de volume – et leur phénotype neurochimique. Ils synthétisent alors du GABA et du neuropeptide Y (NPY, Suzuki *et al.*, 1997; Makiura *et al.*, 1999). Dans l'hippocampe, le NPY est principalement produit et libéré par les interneurons GABAergiques pour inhiber la transmission glutamatergique. Ces modifications s'observent également chez les patients atteints d'une forme particulière d'épilepsie du lobe temporal et pourraient constituer une tentative de contrôler la propagation de l'excitation.

Les exemples les plus spectaculaires de neuroplasticité sont sans doute ceux qui décrivent les réorganisations de circuits en support aux récupérations fonctionnelles observées dans certaines pathologies (Cheatwood *et al.*, 2008). Pour donner un exemple, les lésions ischémiques qui font suite à des hémorragies ou des accidents vasculaires cérébraux donnent lieu à des modifications de la latéralisation inter-hémisphérique, à l'activation de zones corticales associatives reliées aux régions lésées et à des réorganisations des cartes corticales, mises en évidence grâce au développement des techniques d'imagerie (Cramer, 2008). Les remaniements des circuits neuronaux sont également accompagnés de modifications de la vascularisation, qui s'adapte à celle de la demande énergétique neuronale.

Neurogenèse, les nouvelles vagues

En 1962, Joseph Altman décrivait la présence de cellules prolifératives susceptibles de donner naissance à de nouveaux neurones dans le cerveau adulte (Altman, 1962). Restée longtemps au plan de curiosité descriptive, cette observation a pris toute son importance très récemment sous l'impulsion de Fred Gage. Ces régions prolifératives contiennent des cellules souches capables de s'auto-renouveler et de produire des précurseurs de différents lignages neuraux (Gage, 2000). Ainsi tombait le dernier pan du dogme, selon lequel le système nerveux de l'adulte est incapable de régénération.

Il existe deux régions principales de neurogenèse en conditions physiologiques – y compris chez l'Homme –

la zone sous-ventriculaire (ZSV) et la couche sous-granulaire du gyrus denté (revue dans Onténiente & Rasika, 2003). Les jeunes neurones générés dans la couche sous-granulaire s'intègrent dans la couche des grains du gyrus denté alors que ceux générés au niveau de la ZSV suivent une voie de migration appelée « voie de migration rostrale » jusqu'au bulbe olfactif. Hippocampe et bulbe olfactif sont deux régions impliquées dans des mécanismes qui nécessitent des réponses adaptatives rapides. Toute modification de l'activité des circuits olfactifs ou de ceux impliqués dans l'apprentissage et la mémoire a des répercussions sur la neurogenèse à différents niveaux, prolifération des cellules souches et des progéniteurs qui en sont issus, survie, différenciation et intégration des jeunes neurones. La neurogenèse de la ZSV est en relation directe avec la richesse des expériences olfactives (Lledo *et al.*, 2006), celle de l'hippocampe dorsal est corrélée à l'activité d'apprentissage et de mémorisation (Dupret *et al.*, 2007). Plus globalement, les deux activités sont corrélées à la richesse de l'environnement et à l'entretien des fonctions cérébrales. Cette richesse peut, chez l'animal, réverser la diminution du nombre de nouveaux neurones observée lors du vieillissement. Les expériences « négatives », comme le stress ou la dépression, conduisent à une diminution de la neurogenèse, probablement à cause de modifications de concentration de certaines hormones (glucocorticoïdes en particulier; Mirescu & Gould, 2006) dans le premier cas, de certains neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline) dans le deuxième. L'activité proliférative dans la couche sous-granulaire est inversement proportionnelle à celle des récepteurs NMDA (Jang *et al.*, 2007) alors que le GABA joue un rôle dans la différenciation initiale des progéniteurs en neurones fonctionnels (Tozuka *et al.*, 2005). Les récepteurs NMDA jouent un rôle prépondérant dans la maturation finale et la synaptogenèse (Zhao *et al.*, 2006). La balance entre excitation et inhibition peut ainsi moduler à la fois la prolifération des progéniteurs et leur voie de différenciation. Enfin, les facteurs neurotrophiques y jouent évidemment un rôle. Sans effet sur la neurogenèse proprement dite, le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) favorise la survie des jeunes neurones (Rossi *et al.*, 2006). Cependant, l'administration prolongée du facteur par vecteur rétroviral conduit à un effet inverse et inhibe la formation de nouveaux neurones (Larsson *et al.*, 2002). On comprend, au travers de ces quelques exemples, la finesse de la régulation du mécanisme de neurogenèse et son adaptation constante aux variations micro-environnementales, qui sont elles-mêmes le reflet d'influences extérieures.

En plus des régulations d'origine physiologique, les niches neurogéniques sont sensibles aux situations lésionnelles. Une augmentation de la neurogenèse a

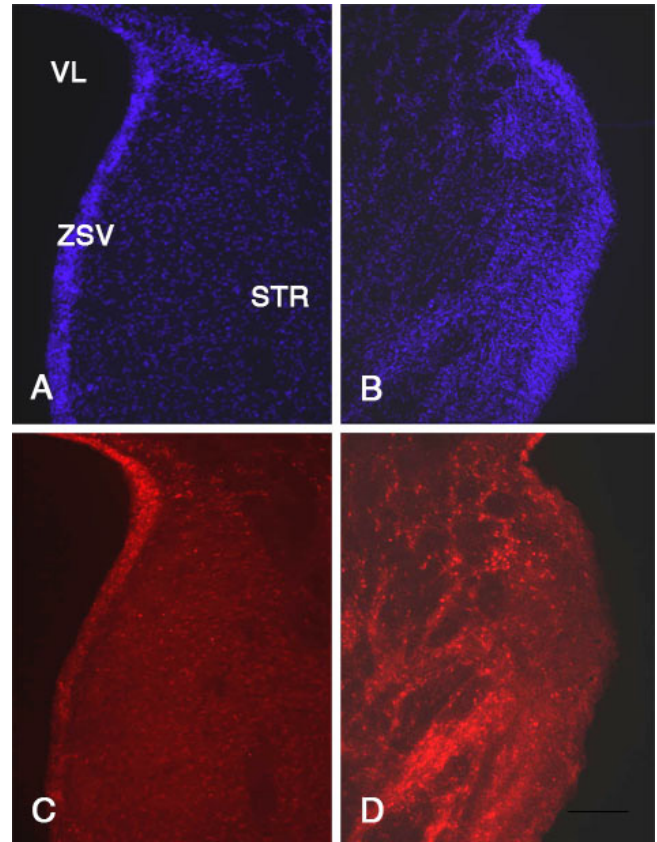


Fig. 1. Activation de la neurogenèse par une ischémie cérébrale. Une ischémie du striatum (STR) adjacent à la zone sous-ventriculaire (ZSV) entraîne une nette augmentation de la production de neuroblastes (B, D) par rapport au côté opposé (A, C). VL : ventricule latéral ; A, B : marquage des noyaux par le DAPI ; C, D : marquage des progéniteurs neuronaux par la nestine. Barre = 150 μ m.

été décrite lors de crises d'épilepsie (Jessberger *et al.*, 2007), d'accident cérébral ischémique (Arvidsson *et al.*, 2002), dans des modèles de pathologies neurodégénératives (Winner *et al.*, 2007) ou lors de réactions immunes ou inflammatoires (voir Zhao *et al.*, 2008). Après ischémie cérébrale localisée au niveau striatal, le nombre de neuroblastes formés dans la ZSV, structure voisine, augmente très fortement durant les semaines qui suivent l'attaque (Arvidsson *et al.*, 2002). Les jeunes neurones se déroutent de leur voie de migration habituelle pour coloniser le site de lésion et adopter le phénotype morphologique et neurochimique de la population majoritaire du striatum, les neurones GABAergiques moyens épineux (Parent *et al.*, 2002). Cependant, de même qu'en situation physiologique, ces neurones nouvellement générés ne vivent que quelques semaines et le repeuplement des tissus lésés n'est que temporaire. Le

programme génétique prend ici le pas sur les influences externes. Étant donnée l'importance que revêt la possibilité de renouveler le potentiel cellulaire de régions lésées sans intervention externe traumatisante, plusieurs stratégies ont été éprouvées afin de maintenir en vie les neurones issus de la neurogenèse sans donner pour l'instant de résultats concluants.

Thérapie cellulaire, un autre défi

À la fin des années 80 commençait une épopée basée sur l'hypothèse que l'apport de jeunes neurones post-mitotiques dans un cerveau adulte pouvait compenser les déficits fonctionnels induits par une lésion. Dans le plus simple des cas, celui de la maladie de Parkinson, les cellules du greffon auraient à survivre et à poursuivre leur différenciation pour libérer de la dopamine. La formation de connexions entre le greffon et l'hôte n'étant pas requise, seule la survie des cellules et leur différenciation dans le type cellulaire correct étaient importantes. Les travaux expérimentaux d'équipes principalement européennes (Björklund *et al.*, 2003) ont rapidement montré que le cerveau est un milieu de culture très permissif pour les jeunes neurones. Par contre, il ne semble pas intervenir dans l'orientation phénotypique des neurones transplantés et peu de cellules dopaminergiques sont présentes dans les greffons après plusieurs semaines de survie. Si le cerveau adulte est un milieu de culture idéal pour des neurones en croissance, ceux-ci s'y développent en récapitulant leur programme de développement intrinsèque. Chez l'animal, ce petit nombre suffit cependant à améliorer les performances comportementales diminuées par la lésion des afférences dopaminergiques.

Après une mise en sommeil de quelques années, le domaine de la transplantation cérébrale trouve aujourd'hui un nouvel élan au travers des études sur les cellules souches. Plus indifférenciées que les précurseurs utilisés dans les études précédentes, les dérivés de cellules souches possèdent une sensibilité plus importante aux signaux environnementaux. Après transplantation en bordure d'une lésion ischémique, des progéniteurs dérivés de cellules souches embryonnaires sous forme de rosettes – ébauches de tube neural *in vitro* – prolifèrent en formant de nouvelles rosettes identiques à celles observées dans les boîtes de culture (Seminatore *et al.*, 2008). Cependant, contrairement à leurs homologues foetaux, ces rosettes se différencient en neurones du type voulu en fonction de leur environnement, ce qui révèle l'importance des signaux qu'elles reçoivent de l'hôte. Les cellules humaines conservent de plus leur programme développemental en termes de durée de différenciation ; plusieurs mois sont nécessaires jusqu'à une différenciation terminale

alors que les mêmes progéniteurs de rat ne nécessitent que quelques semaines pour arriver au même stade.

Thérapie cellulaire ne signifie pas nécessairement que les cellules transplantées aient besoin d'être intégrées pour produire un effet fonctionnel. Une amélioration des déficits induits par une lésion ischémique a été observée après injection intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses dont très peu ont été retrouvées au niveau cérébral après administration systémique (Chopp & Li, 2002). D'autres travaux montrent qu'en l'absence de différenciation neuronale, les cellules mésenchymateuses ou hématopoïétiques ont des actions bénéfiques latérales (anti-inflammatoires notamment) qui favorisent la plasticité et la réparation neuronales (Kassem *et al.*, 2004). Le concept de plasticité thérapeutique est né de ces observations.

En conclusion, s'il semble que l'évolution des techniques ait, pour la plasticité cérébrale comme pour d'autres domaines de la neurobiologie, gouverné celle des concepts, ceux-ci avaient fréquemment été énoncés bien avant que leur mise en évidence ne soit techniquement possible. Ramón y Cajal, Levi-Montalcini, Altman ont jeté les bases de nos connaissances sur les capacités adaptatives du cerveau et leurs observations sont encore génératrices de découvertes fondamentales. De nouveaux développements techniques sont maintenant requis pour adapter les méthodes d'investigations à l'homme malade et tirer profit de ces découvertes afin d'améliorer encore les traitements.

Références

- Abramova M., Marsais F., Calas A., Thibault J., Ugrumov M. Dynamical study of tyrosine hydroxylase expression and its correlation with vasopressin turnover in the magnocellular neurons of the supraoptico-posthypophysial system under long-term salt loading of adult rats. *Brain Res*, 2002, 925, 67–75.
- Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 1962, 135, 1127–1128.
- Arvidsson A., Collin T., Kirik D., Kokaia Z., Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med*, 2002, 8, 963–970.
- Berlucchi G. The origin of the term plasticity in the neurosciences: Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. *J Hist Neurosci*, 2002, 11, 305–309.
- Björklund A., Dunnett S.B., Brundin P., Stoessl A.J., Freed C.R., Breeze R.E., Levisier M., Peschanski M., Studer L., Barker R. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2003, 2, 437–445.
- Calas A. La versatilité neuronale. *C R Acad Sci Paris (Ser Gen)*, 1994, 11, 271–285.
- Cheatwood J.L., Emerick A.J., Kartje G.L. Neuronal plasticity and functional recovery after stroke. *Top Stroke Rehabil*, 2008, 15, 42–50.

- Chopp M., Li Y. Treatment of neural injury with marrow stroma cells. *Lancet Neurol*, 2002, 1, 92–100.
- Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*, 2008, 63, 272–278
- Dupret D., Fabre A., Döbrössy M.D., Panatier A., Rodríguez J.J., Lamarque S., Lemaire V., Olié S.H., Piazza P.V., Abrous D.N. Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biol*, 2007, 5, e214.
- Gage F.H. Mammalian neural stem cells. *Science*, 2000, 287, 1433–1438.
- Harandi M., Didier M., Aguera M., Calas A., Belin M.F. GABA and serotonin (5-HT) pattern in the supraependymal fibers of the rat epithalamus: combined radioautographic and immunocytochemical studies. Effect of 5-HT content on [3H]GABA accumulation. *Brain Res*, 1986, 370, 241–249.
- Hebb D.O. The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol*, 1947, 2, 737–745.
- Jang M.-H., Song H., Ming G.-l. Regulation of Adult Neurogenesis by Neurotransmitters. In *Adult Neurogenesis*, F.H. Gage, G. Kempermann, and H. Song, eds. (Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press), 2007, pp. 397–423.
- Jessberger S., Zhao C., Toni N., Clemenson G.D. Jr, Li Y., Gage F.H. Seizure-associated, aberrant neurogenesis in adult rats characterized with retrovirus-mediated cell labeling. *J Neurosci*, 2007, 27, 9400–9407.
- Kassem M., Kristiansen M., Abdallah B.M. Mesenchymal stem cells cell biology and potential use in therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2004, 95, 209–214.
- Larsson E., Mandel R.J., Klein R.L., Muzyczka N., Lindvall O., Kokaia Z. Suppression of insult-induced neurogenesis in adult rat brain by brain-derived neurotrophic factor. *Exp Neurol*, 2002, 177, 1–8.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor and the neuroscience chess board. *Prog Brain Res*, 2004, 146, 525–527.
- Lledo P.M., Alonso M., Grubb M.S. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7, 179–193.
- Lugaro E. Fibre aberranti, fibre centrifughe e fibre ricorrenti nelle radici posteriori. *Monit Zool Ital*, 1906, 17, 217–220.
- Mâgoul R., Onteniente B., Oblin A., Calas A. Inter- and intracellular relationship of substance P-containing neurons with serotonin and GABA in the dorsal raphe nucleus: combination of autoradiographic and immunohistochemical techniques. *J Histochem Cytochem*, 1986, 34, 735–742.
- Makiura Y., Suzuki F., Chevalier E., Onteniente B. Excitatory granule cells of the dentate gyrus exhibit a double inhibitory neurochemical content after intrahippocampal administration of kainate in adult mice. *Exp Neurol*, 1999, 159, 73–83.
- Mirescu C., Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 2006, 16, 233–238.
- Neves G., Cooke S.F., Bliss T.V. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9, 65–75.
- Onteniente B., Rasika S. Cellules souches endogènes : une vraie perspective thérapeutique pour les accidents vasculaires cérébraux? *Médecine/Sciences*, 2003, 19, 265–267.
- Parent J.M., Vexler Z.S., Gong C., Derugin N., Ferriero D.M. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann Neurol*, 2002, 52, 802–813.
- Pluchino S., Martino G. Neural stem cell-mediated immunomodulation: repairing the haemorrhagic brain. *Brain*, 2008, 131, 604–605.
- Ramón y Cajal S. Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Rev Trimest Histol Norm Pat*, 1888, 1, 1–10.
- Ramón y Cajal S. Studies on vertebrate neurogenesis. Translated. 1921, pp. 144–145, Springfield IL : Charles C. Thomas.
- Rossi C., Angelucci A., Costantin L., Braschi C., Mazzantini M., Babbini F., Fabbri M.E., Tessarollo L., Maffei L., Berardi N., Caleo M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Eur J Neurosci*, 2006, 24, 1850–1856.
- Rossini P.M., Calautti C., Pauri F., Baron J.C. Post-stroke plastic reorganization in the adult brain. *Lancet Neurol* 2003, 2, 493–502.
- Seminatore C., Polentes J., Tine S., Buggy A., Blondeau J., Perrier A., Onteniente B. Fate and functional effects of hESC-derived progenitors transplanted into a model of cerebrovascular lesion. First international meeting on human embryonic stem cells. 2008, abstr. 11.
- Suzuki F., Makiura Y., Guilhem D., Sørensen J.C., Onteniente B. Correlated axonal sprouting and dendritic spine formation during kainate-induced neuronal morphogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Exp Neurol*, 1997, 145, 203–213.
- Tozuka Y., Fukuda S., Namba T., Seki T., Hisatsune T. GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron*, 2005, 47, 803–815.
- Winner B., Rockenstein E., Lie D.C., Aigner R., Mante M., Bogdahn U., Couillard-Despres S., Masliah E., Winkler J. Mutant alpha-synuclein exacerbates age-related decrease of neurogenesis. *Neurobiol Aging*, 2008, 29, 913–25.
- Zhao C., Teng E.M., Summers R.G. Jr, Ming G.L., Gage F.H. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci*, 2006, 4, 26, 3–11.
- Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 2008, 132, 645–660.