

Un enjeu majeur : décrypter les codes neuronaux

Du neurone à la cognition, du gène à la maladie, de l'abeille au primate : l'institut des sciences du cerveau de Toulouse couvre un large champ de recherche multidisciplinaire.



François Chollet, professeur de neurologie, directeur de l'Institut des sciences du cerveau de Toulouse et **Yves Trotter**, directeur-adjoint de l'ISCT et directeur de recherche CNRS au Centre de recherche cerveau et cognition (CERCO, unité mixte UPS/CNRS).

Le neurone, élément fondamental constitutif du système nerveux est aujourd'hui mieux connu grâce aux progrès de la biologie cellulaire et moléculaire et de la génétique. Décrypter les codes neuronaux qui sous-tendent les grandes fonctions cognitives qu'il s'agisse de perception, d'attention, de planification du mouvement, d'apprentissage, de mémoire, de langage ou de pensée constitue un objectif stratégique affirmé de la recherche en neurosciences. Cet objectif ne peut être atteint que par une approche multidisciplinaire qui inclut des compétences, des techniques, des modèles différents et complémentaires. C'est autour de pôles réunissant ces outils que se bâtit cette stratégie. L'imagerie dans ses différentes modalités constitue le lien technologique et scientifique commun qui fédère la recherche en neurosciences dans ses composantes intégratives et cognitives. Voir le cerveau fonctionner, identifier les réseaux neu-

ronaux qui sous-tendent les fonctions cognitives et suivre au cours du temps leur activité constitue l'objectif commun des chercheurs de l'Institut des sciences du cerveau de Toulouse (ISCT).

L'ISCT est une structure fédérative de recherche, qui a pour objectif de favoriser les interactions entre les différents acteurs de la recherche en neurosciences de Toulouse en associant une recherche fondamentale et une recherche finalisée autour de l'élucidation des mécanismes des fonctions cognitives et de leurs dysfonctionnements au cours de maladies du système nerveux. Il dispose d'une IRM3T (IRM à 3 teslas) dédiée à la recherche.

Un site

Inauguré en octobre 2011, le site réhabilité du pavillon Baudot à Purpan regroupe environ 220 personnes (chercheurs, cliniciens, ingénieurs

Le cerveau

et étudiants) sur 2000 m² de locaux tertiaires, autour d'un plateau technique modernisé et renouvelé. Porté par l'Inserm, le CNRS, l'UPS, l'université du Mirail et le CHU de Toulouse, ce projet a bénéficié du soutien des collectivités et de l'Etat à travers deux plans Etat-Région successifs.

Un large éventail de compétences

C'est en fait une collaboration entre des disciplines telles que la neurophysiologie intégrative, les neurosciences cognitives, la neurologie clinique, la neuropsychologie, la pharmacologie, la linguistique, la neuro-imagerie, la neuro-anatomie et la biologie du développement du cerveau qui constitue le moteur de l'ISCT autour d'échanges à la fois théoriques, méthodologiques et technologiques. Dans ce cadre, diverses fonctions cérébrales telles que la vision, l'audition, l'olfaction, la motricité, le langage, l'apprentissage et la mémoire sont étudiées à travers des méthodologies complémentaires qui nécessitent à la fois une approche clinique, pharmacologique et une approche expérimentale chez l'animal (avec un continuum de l'abeille au primate), l'homme sain et le patient. C'est ainsi que les équipes regroupent des compétences dans une large variété de domaines touchant à la fois aux sciences de la vie, aux sciences de l'ingénieur et aux sciences humaines et sociales.

De gros équipements de neuroimagerie

Ces équipes bénéficient de la mise en commun de gros équipements de neuro-imagerie fonctionnelle associant IRM, TEP, potentiels évoqués, et stimulation magnétique transcrânienne pour l'étude des primates humains et non-humains. Leur complémentarité permet de valider et renforcer l'interprétation des observations, à la base de nouveaux champs de recherche que ce soit dans le domaine fondamental ou clinique. Il est maintenant possible de justifier en termes de circuit neuronal des hypothèses psychologiques spécifiques sur le comportement et de soumettre à une expérimentation rigoureusement contrôlée le problème des relations entre le cerveau et la cognition. C'est bien là que se trouve l'objectif de l'ISCT qui, en mettant en parallèle ces techniques, sera capable de décrire les opérations neuronales, localisées dans des structures cérébrales identifiées et mises en jeu lors des différentes fonctions cognitives étudiées.

Des modèles et des approches complémentaires

Les connaissances chez l'homme restent globales, et certains niveaux de description des

corrélats structure/fonction (connectivité cérébrale, caractérisation des activités neuronales qui sous-tendent ces fonctions) restent inaccessibles. Ces connaissances fines nécessitent des méthodes d'investigation invasives et ne peuvent être réalisées que chez l'animal. Au sein de l'ISCT, l'approche physiopathologique clinique et neuropsychologique, qui analyse les perturbations fonctionnelles liées aux lésions cérébrales chez l'homme est menée en parallèle avec l'expérimentation animale invasive qui met en relation l'activité neuronale et les fonctions intégrées.

Elucider les mécanismes des fonctions cognitives

Un des objectifs-clé des chercheurs de l'Institut consiste à élucider le fonctionnement cérébral dans ses fonctions les plus élaborées. L'approche intégrée à l'échelle de l'organe permet grâce aux différents modèles et aux différentes techniques d'approcher ces fonctions de façon transversale et cohérente. C'est le cas par exemple pour la mémoire qui fait l'objet d'une approche multiple fondamentale à travers des modèles animaux et humains et appliquée à travers des patients porteurs d'affections neuro-dégénératives. Quelques exemples sont présentés dans ce dossier.

Déficits neurologiques et maladies du système nerveux

Cette approche intégrée trouve ainsi un terrain d'investigation privilégié dans le domaine de la caractérisation des déficits neurologiques et de leurs mécanismes, dans le champ de la réorganisation cérébrale, de la récupération fonctionnelle, ainsi que dans la prise en charge des handicaps faisant suite à diverses lésions

cérébrales aiguës ou chroniques. Certaines thématiques en particulier font l'objet de développements parallèles et complémentaires au sein des différentes formations de l'institut. C'est le cas du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurodégénératives ou neurovasculaires qui font l'objet d'une approche transversale allant de la caractérisation de perturbations motrices ou cognitives sur des modèles de souris porteuses de plaques amyloïdes ou de lésions focales jusqu'au diagnostic IRM de l'épaisseur corticale et à l'évaluation thérapeutique en imagerie moléculaire fluorée chez les patients en passant par l'élucidation de dysfonctionnements dans le champ de la catégorisation visuelle. ■

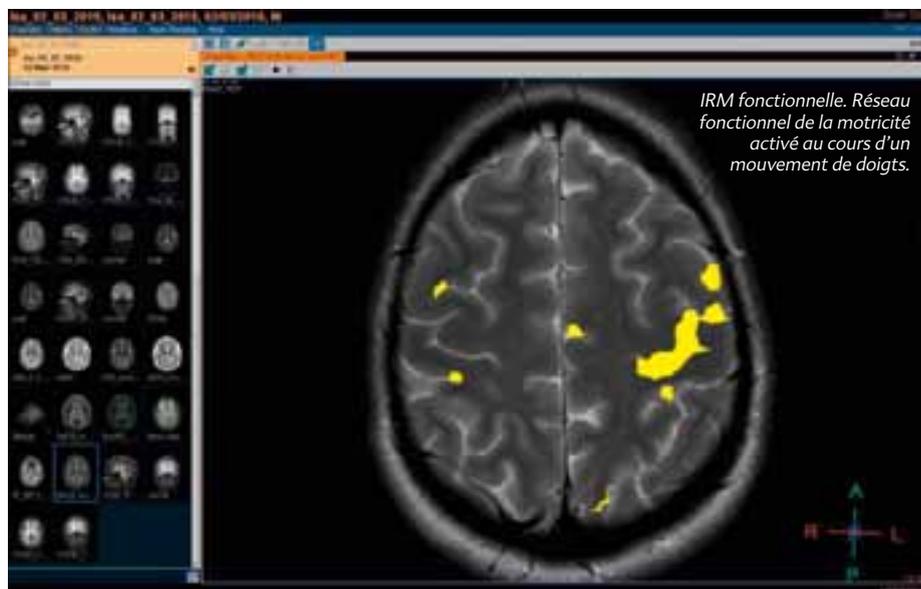


Contacts

francois.chollet@inserm.fr
yves.trotter@cerco.ups-tlse.fr

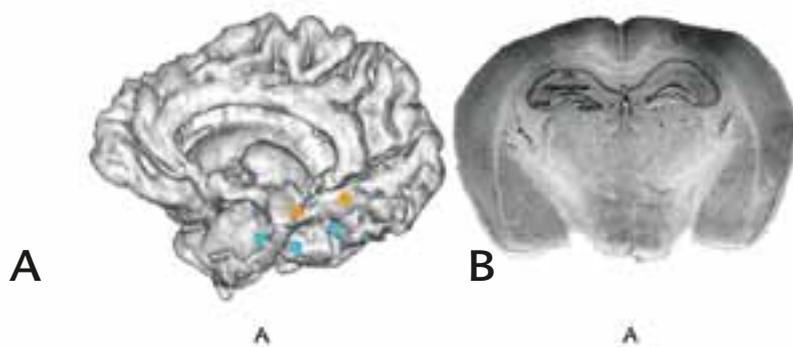
Les six laboratoires de l'ISCT

L'ISCT regroupe six laboratoires ou équipes : Le Centre de recherche cerveau et cognition (Cercoc, unité mixte UPS/CNRS) ; le Centre de recherche sur la cognition animale (CRCA, unité mixte UPS/CNRS) ; le laboratoire Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques (ICHN, unité mixte Inserm/UPS) ; le Laboratoire d'adaptation perceptive motrice et apprentissage (Lapma, équipe UPS) ; l'unité de recherche interdisciplinaire Octogone (université de Toulouse-Le Mirail) et le pôle de neurosciences clinique de Purpan.



Mémoires

La **mémoire humaine** est compartimentée. L'identification et la caractérisation de ses différents systèmes a été une des grandes avancées des neurosciences cognitives de ces dernières décennies.



A : Cerveau humain en coupe sagittale (hippocampe en orange et régions sous hippocampiques en bleu) ;
B : Cerveau de rongeur

Ces systèmes constituant la mémoire humaine sont relativement indépendants les uns des autres et peuvent être affectés de manière sélective par différentes pathologies et en particulier par les maladies neurodégénératives. Par exemple, la maladie d'Alzheimer affecte la mémoire déclarative (mémoire sémantique et mémoire épisodique) mais laisse intacte la mémoire procédurale qui est-elle altérée dans la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington. La mémoire déclarative dépend d'un ensemble de structures situées dans la partie interne des lobes temporaux, dont la plus connue est l'hippocampe. C'est cette partie interne du lobe temporal qui est en particulier étudiée par les chercheurs toulousains spécialisés dans la mémoire.

Troubles de la mémoire

Des chercheurs du Cerco et du Laboratoire imagerie cérébrale et handicaps neurologiques s'intéressent de manière conjointe à l'organisation intrinsèque de la mémoire déclarative. Leurs travaux ont permis d'évaluer la mémoire de patients souffrant de lésions cérébrales focales (accidents vasculaires cérébraux-AVC, encéphalites) ou de lésions plus diffuses (maladie d'Alzheimer). Un de leurs thèmes de recherche vise à montrer les corrélats neuronaux qui existent entre la mémoire de rappel et la mémoire de reconnaissance qui seraient sous-tendues par des régions différentes de la partie interne du lobe temporal (l'hippocampe et les régions sous-hippocampiques, respectivement). Dans un travail sur la

maladie d'Alzheimer à un stade très précoce, ils ont combiné des techniques d'imagerie différentes. Ceci a permis de préciser les lésions structurales (IRM), métaboliques (PET scan au glucose) et moléculaires (PET scan AV45, spécifique de l'amyloïde) en lien avec l'apparition des troubles de la mémoire déclarative. Dans un autre cadre nosologique, les chercheurs du Cerco conduisent une étude chez des patients épileptiques pharmaco-résistants. Le but de cette étude est de montrer, à l'aide d'électrodes intracérébrales mises en place dans le cadre des soins apportés aux patients, la diminution temporelle et spatiale de l'activité cérébrale dans des tâches de mémoire. Ces travaux sont réalisés en lien avec des médecins du CHU de Toulouse.

Normalisation de la mémoire

Une équipe de l'Unité de recherche interdisciplinaire Octogone de l'université de Toulouse le Mirail travaille sur une population de patients présentant une épilepsie du lobe temporal médian ou de patients ayant subi une lobectomie temporale dans le but de contrôler une épilepsie pharmacorésistante. Ce travail de recherche porte sur la mémoire autobiographique et la mémoire des faits publics. Dans un groupe de patients présentant ce type d'épilepsie il a été montré l'existence d'un déficit de la mémoire des faits publics et du rappel d'épisodes autobiographiques, avec une sémantique personnelle préservée. Certains patients ont été re-testés un an après une lobectomie temporale. Cette chirurgie n'a pas eu d'impact sur la mémoire autobio-



Emmanuel Barbeau, chargé de recherche CNRS au Centre de recherche cerveau et cognition (Cerco, unité mixte UPS/CNRS) ;
Virginie Voltzenlogel, maître de conférences de l'université du Mirail dans l'unité de recherche interdisciplinaire Octogone ; **Pascal Rouillet**, professeur UPS au Centre de Recherches sur la Cognition Animale (Crca, unité mixte UPS/CNRS) et **Jérémie Pariente**, maître de conférence UPS et praticien hospitalier au Laboratoire imagerie cérébrale et handicaps neurologiques (ICHN, unité mixte UPS/Inserm)

graphique et la mémoire des faits publics. En revanche, cette étude a mis en évidence, uniquement dans le groupe ayant subi une lobectomie droite, une normalisation de la mémoire autobiographique, pour le rappel d'épisodes personnels ayant eu lieu après l'intervention.

Stress post-traumatique

La mémoire chez le rongeur et en particulier le rôle de l'hippocampe et de sa région CA3, dans les processus de consolidation et de reconsolidation de la mémoire est le thème de recherche d'une équipe du Crca. Ce dernier processus est très important, car la réactivation d'une trace mnésique préalablement consolidée la rend à nouveau labile. Afin de re-stabiliser cette trace réactivée et de la stocker de nouveau à long terme, celle-ci doit subir un processus nommé "reconsolidation". Il est donc possible d'agir sur cette reconsolidation mnésique et de moduler ou d'effacer un souvenir en bloquant la synthèse ou la dégradation protéique au moment de la réactivation du souvenir. On a réussi à bloquer la reconsolidation d'un souvenir aversif chez l'animal grâce à un bêta-bloqueur, le propranolol. En collaboration avec le Service de psychiatrie, du CHU de Toulouse des résultats similaires ont pu être obtenus chez des patients souffrants d'un syndrome de stress post-traumatique. ■



Contacts

emmanuel.barbeau@cerco.ups-tlse.fr ; voltzenl@univ-tlse2.fr ; rouillet@cict.fr ; jeremie.pariante@inserm.fr

Le cerveau révélé par l'imagerie multimodale

Pour explorer le cerveau humain en fonctionnement, il faut disposer de marqueurs qui, soumis à l'imagerie, mettent en relief des fonctions spécifiques. De tels biomarqueurs sont mis au point et validés sur les plateaux techniques de l'Institut des sciences du cerveau de Toulouse (ISCT).

Impossible aujourd'hui de comprendre comment fonctionne le cerveau sans disposer d'instruments d'imagerie médicale. Ces instruments sont à l'origine d'un nombre important d'avancées.

Atrophie

La majorité des travaux actuels, en neuroimagerie structurale, se focalise sur la mesure de l'atrophie comme marqueur des modifications physiologiques et physiopathologiques. Mais, d'autres marqueurs des modifications microstructurales sont utilisables en IRM. En effet, l'IRM permet de mesurer également le dépôt de fer, l'intégrité et l'orientation microstructurale. Les équipes de l'ISCT ont ainsi montré que l'IRM était capable de faire la distinction entre cerveaux de patients parkinsoniens et cerveaux de sujets sains, au cours d'une étude impliquant 30 patients parkinsoniens et 22 sujets contrôles. Un simple examen d'IRM a permis à partir de plusieurs mesures simultanées, de diagnostiquer avec plus de 95% de fiabilité la maladie de Parkinson et donc de révéler sa « signature cérébrale ».

Laboratoire d'excellence

A l'ISCT, de nouveaux traceurs dans le domaine des neurosciences et notamment dans les pathologies liées aux troubles cognitifs, à l'ischémie cérébrale et à la neuroinflammation sont développés. Les synthèses sont réalisées grâce à une plateforme permettant la fluoration et le contrôle qualité en conditions radiopharmaceutiques. L'ISCT bénéficie de la proximité immédiate d'une caméra TEP couplée à un appareil de Tomodensitométrie. La combinaison de ces deux techniques permet l'exploration in vivo en TEP de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques après injection des radio pharmaceutiques. Ces avancées ont été récompensées en février 2012 par l'obtention du LABEX IRON (Innovative Radiopharmaceuticals in Oncology and Neurology). De nombreux projets transla-

tionnels et cliniques sont actuellement en cours utilisant la complémentarité du TEP et de l'IRM. Par exemple, un traceur de la plaque amyloïde en TEP et une mesure de l'épaisseur corticale en IRM sont actuellement utilisés dans différents protocoles afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.

Précision temporelle

Enfin, l'électro-encéphalographie (EEG) est une technique qui permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau grâce à des dizaines d'électrodes placées au niveau du scalp. Si elle est moins indiquée que l'IRM pour isoler précisément les zones cérébrales participant à chaque mécanisme cognitif, elle est par contre très précise sur le plan temporel. Ainsi l'on peut suivre à l'échelle de la milliseconde la dynamique de l'ac-

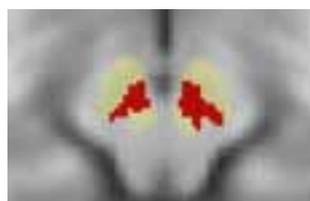
tivation cérébrale, ou s'intéresser à des rythmes oscillatoires rapides de plusieurs dizaines de cycles par seconde, fréquemment observés dans des tâches de traitement sensoriel. Comme l'ont montré des travaux récents de l'équipe CREME du CerCo, on peut ainsi détecter certains rythmes qui peuvent indiquer un état de perte de vigilance ou « divagation attentionnelle ». La perception visuelle, quant à elle, va et vient de manière périodique en suivant la phase d'un rythme EEG spécifique.

Loins de s'exclure mutuellement, ces techniques de neuroimagerie apparaissent donc tout à fait complémentaires. ■

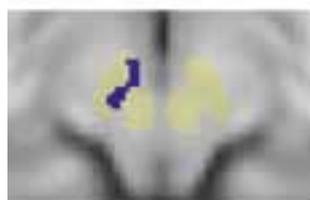


Contacts

patrice.peran@inserm.fr,
payoux.p@chu-toulouse.fr et
ruffin.vanrullen@cerco.ups-tlse.fr



Substance noire
Dépôt de fer



Substance noire
perte de l'orientation
microstructurale



Striatum
Perte de l'intégrité
microstructurale

Signature IRM multiparamétrique de la maladie de Parkinson.



Patrice Péran, chargé de recherche Inserm (UMR825, unité mixte Inserm/UPS), **Pierre Payoux**, professeur universitaire et hospitalier, chercheurs au laboratoire imagerie cérébrale et handicaps neurologiques (ICHN, unité mixte Inserm/UPS), et **Ruffin VanRullen**, directeur de recherche CNRS au Centre de recherche cerveau et cognition (CerCo, unité mixte UPS/CNRS)

Percer les secrets du système visuel

L'homme est d'une exceptionnelle efficacité dans sa perception du monde qui l'entoure. Une efficacité qui s'appuie essentiellement sur la vision qui occupe chez le primate environ le tiers du cortex.

Par leurs spécificités et la diversité de leurs approches, les laboratoires de l'ISCT peuvent aborder les différentes facettes de la vision, qu'elle soit normale ou pathologique. L'originalité de l'ISCT est de s'intéresser à la vision le long de multiples continuum : de la vision des stimuli simples à celles de stimuli éthologiques, de la vision préattentive à la vision attentive, de la vision de l'abeille à celle du singe, de la vision de l'enfant à celle de l'adulte, de celle du système biologique à celle des systèmes artificiels.

Vision épisodique

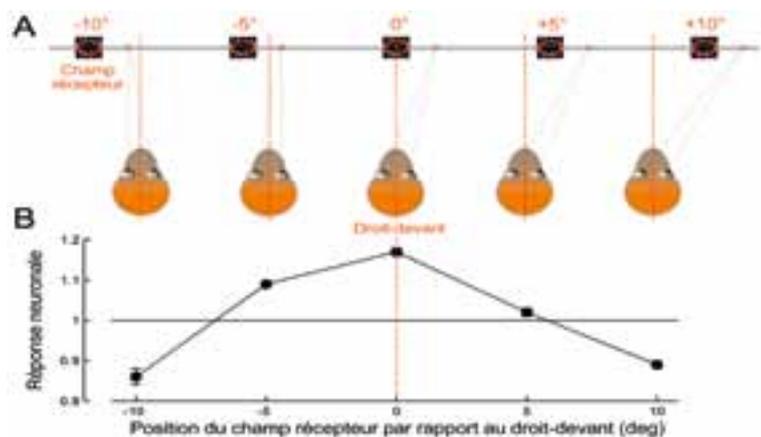
D'importants résultats ont été obtenus ces dernières années, qui bouleversent parfois certaines idées reçues. Ainsi, si la perception visuelle nous semble continue, nous avons montré que l'excitabilité corticale dans le système visuel fluctue périodiquement en suivant le rythme oscillatoire « alpha » (autour de 10 Hz). La perception visuelle ne serait donc pas continue dans le temps mais procéderait de façon épisodique, à la manière d'une caméra vidéo.

Le cerveau est également capable de privilégier une région importante de l'espace : celle du « droit devant ». Pour analyser en détail un objet nos yeux vont se poser dessus afin que l'image de l'objet se forme sur la « fovéa », la région de la rétine la plus dense en récepteurs. Mais il nous arrive de tourner les yeux vers un objet d'intérêt (une boutique par exemple) tout en continuant à marcher dans la rue. L'image du « droit devant » se forme donc sur la rétine périphérique beaucoup moins performante. Le cerveau traite alors cette région de l'espace de façon très spécifique. Ainsi, lorsque le déplacement de nos

yeux amène le champ récepteur d'un neurone du système visuel dans la région du « droit devant » on constate une augmentation de la réponse du neurone. Un stimulus y est détecté plus rapidement que dans une zone de même excentricité par rapport à notre point de fixation.

Saccades oculaires

Les saccades oculaires nous permettent d'explorer le monde. Ethologiquement, s'il peut être fatal de déclencher un mouvement vers un objet dangereux, il n'est pas coûteux de faire une saccade erronée, il suffira de la corriger. L'utilisation d'un test de choix saccadique qui utilise ces réponses rapides a permis de contraindre de façon draconienne les limites temporelles du fonctionnement du système visuel. Nous avons déjà montré l'impressionnante rapidité de l'homme à catégoriser des animaux, des visages ou des véhicules dans des scènes naturelles. Les réponses manuelles les plus précoces étaient observées avec des latences de 250-700 millisecondes (ms). Mais c'est avec une latence de seulement 120 ms que l'on peut bouger les yeux vers un animal, une durée réduite à 100 ms si les yeux doivent s'orienter vers un visage ! La complexité des traitements qui doivent être réalisés dans ce laps de temps mettent à mal les actuels modèles de reconnaissance d'objets et soulèvent la question des voies cérébrales utilisées dans de tels comportements.



Lorsque le champ récepteur périphérique d'un neurone de l'aire visuelle primaire est porté dans l'axe « droit devant » par la déviation du regard on observe une augmentation de son activité.

Vision améliorée par l'audition

Mais la perception de notre monde n'est pas uniquement visuelle, elle est multisensorielle. La vision peut ainsi permettre d'améliorer un percept médié par une autre modalité comme l'audition. Nous avons récemment démontré l'importance jouée par l'apprentissage. Ainsi, en utilisant une seule oreille, la localisation spatiale d'un son est difficile, pourtant les performances s'améliorent après quelques séances d'entraînement durant lesquelles le son est associé à une information visuelle congruente. Un tel mécanisme ouvre les portes à des stratégies de réhabilitation basées sur les interactions multimodales chez des patients atteints de surdité profonde et porteurs d'un implant cochléaire. ■



Michèle Fabre-Thorpe, directrice de recherche CNRS et **Simon Thorpe**, directeur de recherche CNRS, respectivement directrice et directeur-adjoint du Centre de recherche cerveau et cognition (CerCo Unité mixte CNRS-UPS)

Le cerveau miniature de l'abeille

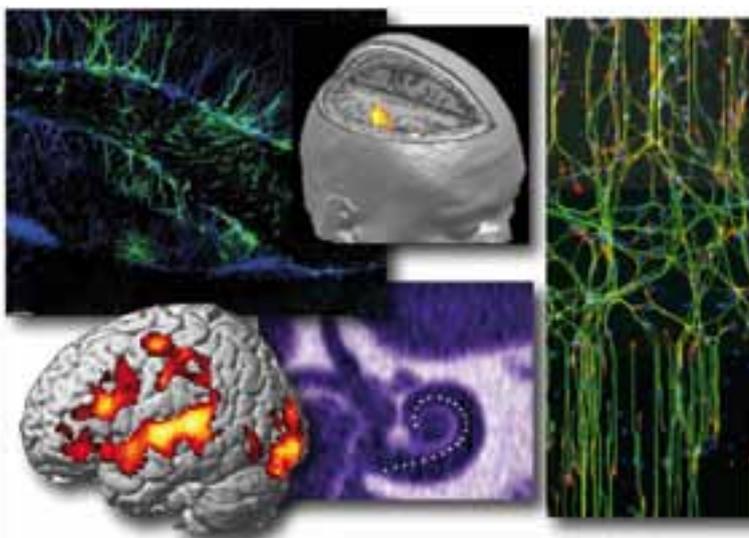
L'abeille est un modèle animal pour l'étude de la vision. Les abeilles perçoivent et apprennent des couleurs et des formes quand ces stimuli sont appariés avec de la solution sucrée. Récemment, leur capacité à catégoriser des stimuli visuels a été mise à jour. D'autre part, l'imagerie calcique a dévoilé un traitement rétinotopique complexe dans leur cerveau. Ces recherches menées au CRCA (unité mixte UPS/CNRS) montrent comment le cerveau miniature des abeilles réalise des performances visuelles sophistiquées.

Contacts

mft@cerco.ups-tlse.fr
thorpe@cerco.ups-tlse.fr

La plasticité cérébrale

Le cerveau possède des capacités d'adaptation étonnantes. Bien comprises, elles peuvent être mises à profit pour récupérer de l'habileté après une lésion cérébrale ou améliorer l'audition...



Nouveaux neurones (en vert) dans l'hippocampe de souris adulte. (Au centre) Activation du réseau de compréhension de la parole visuo-auditive chez des patients implantés cochléaire. Scanner d'une insertion d'un implant dans la cochlée d'un patient sourd profond. (à droite) Guidage neuronal sur bioprothèse cérébrale.

La plasticité cérébrale est un mécanisme par lequel le cerveau modifie sa structure et son fonctionnement pour adapter le comportement aux challenges de l'environnement ou de l'état physiologique. Cette plasticité s'exprime depuis les réseaux cérébraux jusqu'aux régulations génétiques au sein même des neurones. Plusieurs laboratoires de l'ISCT s'intéressent à ces phénomènes de plasticité chez l'humain et l'animal, dans des perspectives fondamentales ou cliniques.

Récupération motrice

L'équipe «Innovation thérapeutique dans la pathologie vasculaire cérébrale» du laboratoire Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques s'intéresse aux stratégies thérapeutiques qui auront un impact majeur sur les traitements cliniques de l'accident vasculaire cérébral (AVC), première cause de handicap. Leurs travaux indiquent qu'il faut solliciter la plasticité cérébrale spontanée et plus précisément l'activité cérébrale du côté lésé. Une stimulation non invasive focalisée sur ce cortex cérébral s'avère assez efficace sur la récupération motrice. De plus, le Prozac, un antidépresseur, module la plasticité cérébrale et aide les patients à retrouver leur indépendance. D'autres espoirs reposent sur les bioprothèses (thérapie cellulaire combinée à des biomatériaux) que cette équipe s'emploie à tester chez l'animal.

Améliorer la coordination

Lorsque nous vieillissons, la coordination des deux mains s'altère, entraînant des difficultés dans les activités de type boutonnage, piano-tage etc. Les travaux de l'équipe «Programme de recherche en sciences du sport et du mouvement humain» visent à améliorer ces coordinations. Leurs travaux indiquent que les performances psychomotrices des personnes âgées s'améliorent lorsqu'on les fait interagir avec d'autres stimulations sensorielles. Si on demande à des sujets de produire des coordinations bimanuelles complexes en synchronisation avec le rythme d'un métronome auditif (sons), visuel (images) ou multimodal (sons + images), il apparaît que les sujets âgés utilisent autant les informations multimodales que les informations auditives seules pour améliorer la stabilité et la précision de leur coordination. Ainsi, la plasticité cérébrale permettrait d'optimiser la communication entre aires cérébrales responsables de l'intégration des informations multimodales chez les sujets âgés.

Réhabilitation d'une surdité

Les capacités de plasticité du cerveau jouent un rôle prépondérant dans le succès de la réhabilitation d'une surdité profonde par un implant cochléaire. Une équipe du Cerco, associée au service ORL du CHU Purpan, explore chez le sourd profond les modifications des aires du cerveau



Claire Rampon, chargée de recherche CNRS au Centre de recherche sur la cognition animale (Crca, unité mixte UPS/CNRS) ; **Jessica Tallet**, maître de conférences UPS au Laboratoire Adaptation Perceptivo-Motrice et Apprentissage (LAPMA, équipe UPS), **Isabelle Loubinoux**, directeur de recherche Inserm au Laboratoire Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques (ICHN, unité mixte UPS/Inserm) et **Pascal Barone**, directeur de recherche CNRS au Centre de recherches cerveau et cognition (Cerco, unité mixte UPS/CNRS)

privées d'entrées auditives puis la récupération de la compréhension de la parole après une neuroprothèse. Durant la longue période de surdité, les régions dédiées au traitement de l'audition sont colonisées par la vision. Ceci reflète un mécanisme de vicariance développé par les patients qui s'appuient sur la lecture labiale pour la compréhension du langage. Après implantation cochléaire, cette réorganisation régresse au fur et à mesure que les patients récupèrent l'audition. Ces travaux sont encourageants pour la réhabilitation par l'implant, basée sur le potentiel de plasticité corticale du patient et combiné à une rééducation adaptée.

Troubles de la mémoire

La formation de la mémoire repose sur des modifications du fonctionnement cérébral qui mettent en jeu la plasticité cérébrale. L'équipe «Mémoire, plasticité et vieillissement» du Crca traque ces modifications cérébrales chez la souris saine ou modèle de la maladie d'Alzheimer. Leurs travaux montrent que la mémorisation requiert la synthèse de nouvelles protéines au sein de l'hippocampe, siège de la mémoire. Plus étonnant, d'autres protéines doivent être dégradées pour que le souvenir subsiste. Des études de l'équipe indiquent aussi que les nouveaux neurones qui naissent dans le cerveau adulte participent au codage de la mémoire. Ce processus est perturbé chez les souris modèles de la maladie d'Alzheimer et pourrait contribuer aux troubles de la mémoire qui caractérisent cette pathologie. ■

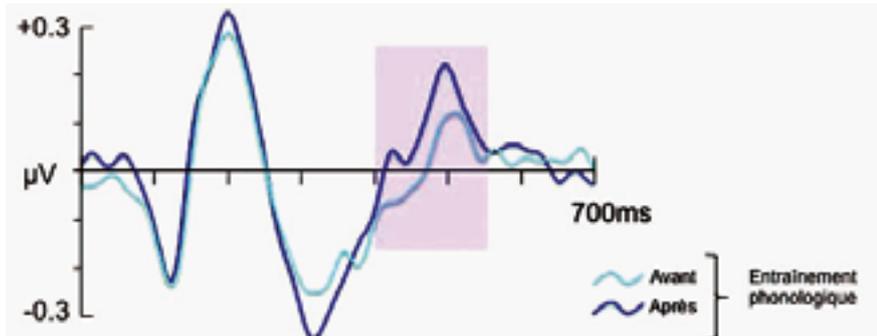


Contacts

pascal.barone@cerco.ups-tlse.fr
Claire.Rampon@cict.fr
jessica.tallet@univ-tlse3.fr
isabelle.loubinoux@inserm.fr

Comment le cerveau traite le langage

Le langage figure parmi les fonctions cérébrales les plus complexes et joue un rôle primordial dans la relation de l'homme avec son environnement et en particulier avec les autres humains. L'étude de son substrat cérébral est un vrai défi pour les chercheurs et nécessite le recours à des méthodes combinées et pluridisciplinaires.



Dans les dyslexies du développement, l'évaluation de l'effet de l'entraînement des habiletés phonologiques vs. visuo-orthographique par des mesures comportementales et la méthode des potentiels évoqués a permis de montrer que ces entraînements ont des effets différenciés en fonction de la tâche et en fonction du type de dyslexie. Ici nous voyons la « modulation de l'activité cérébrale » à la suite de la présentation visuelle de lettres après entraînement phonologique.



Xavier de Boissezon, professeur universitaire hospitalier UPS et chercheur au laboratoire imagerie cérébrale et handicaps neurologiques (ICHN, unité mixte Inserm/UPS), **Barbara Köpke**, professeur, et **Mélanie Jucla**, maître de conférences à l'université de Toulouse le Mirail à l'unité de recherches interdisciplinaires Octogone-Lordat (équipe d'accueil de l'Université du Mirail).

Longtemps, l'étude des mécanismes cérébraux impliqués dans le traitement du langage n'a été possible qu'à travers l'étude des pathologies du langage – tant chez des patients cérébrolésés suite à un accident cardiovasculaire (AVC), que chez des personnes souffrant d'une tumeur, d'une maladie dégénérative ou d'un trouble développemental (dyslexie par exemple). Aujourd'hui, les données de la patho-

logie peuvent être complétées par celles obtenues avec les différentes méthodes d'imagerie cérébrale utilisables également avec des sujets sains. Ainsi nous avons pu explorer, grâce à l'IRM et la TEP principalement, les réseaux neuronaux du langage dans plusieurs populations. Chez le sujet sain, les résultats ont permis d'identifier des voies différentes pour l'analyse sémantique (voie ventrale, passant par le lobe temporal) et phonologique (voie dorsale, passant par le lobe pariétal). Par ailleurs, l'intervention relative de chaque hémisphère, plus bilatérale pour la compréhension et plus latéralisée à gauche pour la production du langage, a été explorée.

Récupération

Au niveau des pathologies du langage, plusieurs travaux ont cherché à comprendre quels sont les mécanismes par lesquels le cerveau lésé après un AVC peut réorganiser son fonctionnement pour récupérer un comportement linguistique efficace (ou non) après une aphasie. Nous avons ainsi montré que cette plasticité cérébrale peut avoir recours aux aires immédiatement voisines de celles détruites par l'AVC, au sein de l'hémisphère gauche qui est l'hémisphère principal pour la fonction linguistique. Lorsque ces aires péri-lésionnelles gauche peuvent être ré-utilisées pour les fonctions linguistiques, la récupération est meilleure que lorsque le langage doit utiliser des aires plus distantes, en particulier au sein de

l'hémisphère droit. Par ailleurs, l'exploration des aires cérébrales jouant un rôle dans la récupération à la suite d'une rééducation orthophonique, suggère que les aires péri-lésionnelles gauches sont plus à même de supporter une bonne récupération du langage que celles de l'hémisphère droit, pourtant symétriques des aires détruites. L'étude de la dynamique des systèmes neuro-fonctionnels au cours de l'adaptation au handicap permet ainsi de développer et d'améliorer des options thérapeutiques, en particulier à des stades précoces de la maladie.

Le siège de l'écriture

Une combinaison d'une technique d'inactivation transitoire de l'activité corticale au cours d'interventions neurochirurgicales en condition « chirurgie éveillée » et de l'IRM fonctionnelle a permis d'étudier la fonction d'une des régions liées à l'écriture: le cortex pré-moteur supérieur. Cette zone, désignée au siècle dernier par Exner comme « aire de l'agraphie », a ainsi formellement été identifiée comme siège de l'écriture. La même technique permet d'explorer les aires intervenant dans le traitement des différentes langues chez une personne plurilingue. Les résultats, encore préliminaires, suggèrent que le traitement d'une langue apprise plus tardivement sollicite souvent des aires plus étendues à l'intérieur des aires du langage que des langues acquises de façon précoce. De plus, le cortex pré-frontal dorsolatéral, par exemple, semble jouer un rôle essentiel dans le contrôle et la sélection de la langue appropriée.

Avec un nombre croissant de sujets plurilingues dans le monde, les recherches sur le traitement de chacune des langues se développent aujourd'hui rapidement. Le développement de recherches interdisciplinaires entre linguistique et neurosciences permet d'aborder de nouveaux champs d'études portant sur des fonctions linguistiques plus complexes telles que la pragmatique ou la prosodie par exemple. ■



Contacts

xavier.deboissezon@inserm.fr &
melanie.jucla@univ-tlse2.fr
& bkopke@univ-tlse2.fr