



HAL
open science

Maturation corticale et plasticité fonctionnelle post lésionnelle au cours du développement de la cognition visuelle

Pierre Gressens

► **To cite this version:**

Pierre Gressens. Maturation corticale et plasticité fonctionnelle post lésionnelle au cours du développement de la cognition visuelle. 2005. hal-00003579

HAL Id: hal-00003579

<https://hal.science/hal-00003579>

Preprint submitted on 20 Jan 2005

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Maturation corticale et plasticité fonctionnelle post lésionnelle au cours du développement de la cognition visuelle

Responsable scientifique : Pierre GRESSENS

Pierre GRESSENS
INSERM, E9935
Lab de neurosciences du développement
Hopital Robert Debré
48 Bd Sérurier, 75019, Paris
Tél. : 33 (0) 1 40 03 47 83
Fax : 33 (0) 1 40 03 47 74
E-mail : gressens@idfinsERM.fr

Sous-thèmes dont relève ce projet :
Lésions cérébrales précoces
Vision
Mémoire

Équipes partenaires

- LCD UMR, 8605, CRNRS-Univ. Paris 5, 72 avenue Édouard Vaillant 92774 Boulogne Billancourt Cedex, France/Tel : (33) (0) 1 55 20 59 88
– Fax : 33 (0) 1 55 20 59 85.
- UMR 7593, Personnalité conduites adaptatives, 91 Bd de l'Hôpital, 75013.tel : 33 (0) 1 40 77 97 03, Fax : 33 (0) 1 53 79 07 70

Résumé signalétique

L'étude de la plasticité corticale fonctionnelle post-lésionnelle au cours du développement est l'une des approches cruciales pour notre compréhension des processus de spécialisation cognitives du cortex. Par ailleurs, les atteintes cérébrales périnatales demeurent très fréquentes et sont même en augmentation dans certains pays occidentaux. L'avenir cognitif de ces enfants demeure incertain et les conséquences économiques des handicaps cognitifs sont lourdes. Le développement des procédures de neuroprotection, de greffes corticales comme de rééducation requièrent un effort de recherche dans ce domaine.

Nous avons mis en parallèle (i) un modèle murin permettant l'identification des réponses cellulaires du tissu cérébral à la lésion en fonction de l'état de maturation du cortex et des conséquences dans des apprentissages visuo-spatiaux avec (ii) une étude menée sur des nouveaux nés prématurés et à terme et des enfants permettant de repérer les déficits visuo-perceptifs plusieurs années après la lésion en fonction de la date de survenue de celle-ci. Les performances dans un apprentissage visuo-spatial de souris ayant subi une lésion cérébrale unilatérale (injection d'acide iboténique) dans la région pariétale à différente date de développement. Les déficits visuo-spatiaux sont importants chez les souris qui ont été cérébrées à 5 jours après la naissance (P5), mais non chez les animaux lésés en P0 et P10. Nous avons identifié plusieurs des réactions cellulaires à l'injection d'iboténate caractéristiques de la période P5 (période se situant après la migration neuronale corticale) et les avons différenciées des réactions en P0 et P10. On a également examiné les effets neuroprotecteurs du VIP et du BDNF.

Chez l'enfant humain on observe pour les lésions unilatérales situées postérieurement survenues dans la période (24 – 32SA) correspondante de maturation corticale à P5 chez la souris, des déficits visuo-spatiaux sévères incluant les déficits relevant de compétences liées différemment à chaque hémisphère dans le développement normal. Alors qu'une lésion à P10 provoque chez la souris un AVC, on n'observe pas de déficit à long terme dans les apprentissages visuo-spatiaux. Chez l'enfant humain une lésion postérieure survenant dans la période correspondante à P10 (34 SA à quelques semaines après une naissance à terme) est associée à des troubles du développement cognitif visuo-spatial dont le spectre pourrait être un peu plus restreint que celui observé pour la période précédente. Ces premiers résultats encouragent à poursuivre la définition d'un modèle murin en coordination étroite avec des études de processus visuo-cognitifs de bas niveau d'intégration sur l'enfant en fonction de la date de lésion.

Rappel enjeux et objectifs fixés à l'origine

L'étude de la plasticité corticale fonctionnelle post-lésionnelle au cours du développement est l'une des approches cruciales pour notre compréhension des processus de spécialisation cognitives du cortex. Par ailleurs, les atteintes cérébrales périnatales demeurent très fréquentes et sont même en augmentation dans certains pays occidentaux malgré les progrès considérables de la réanimation périnatale. L'avenir cognitif de ces enfants demeure incertain et les conséquences économiques des handicaps cognitifs sont lourdes. Le développement des procédures de neuroprotection, de greffes corticales comme de rééducation requiert un effort de recherche dans ce domaine.

La plasticité corticale fonctionnelle post lésionnelle chez l'enfant humain est très variable selon les domaines fonctionnels considérés et selon l'âge à la lésion. Nous souhaitons *comprendre les contraintes cellulaires* pesant sur la plasticité corticale fonctionnelle après une lésion ischémique chez le nourrisson humain. Ce travail de mise au point d'un modèle murin repose sur la collaboration d'une équipe de neurobiologie du développement travaillant sur la réaction cellulaire dans la cascade excitotoxique provoquée chez la souris, d'une équipe spécialiste du comportement et de la neurobiologie des rongeurs, une équipe spécialiste de la maturation corticale et de ses relations avec le

développement cognitif chez le nourrisson et l'enfant humain, et d'un service de neuropédiatrie

On a effectué chez la souris une lésion localisée unilatéralement dans le cortex pariétal à 1, 5 ou 10 jours après la naissance, identifié les effets cellulaires de ces lésions et certains moyens de neuroprotection, testé à l'âge adulte un échantillon d'animaux porteur de ces trois sortes de lésions dans diverses tâches de comportement spontané et d'apprentissage visuo-spatiale. Ce test a permis de repérer le type de réaction cellulaire à l'agression qui laisse un déficit cognitif à long terme. Parallèlement on a classé des enfants en fonction de la date de leur lésion sur la base d'IRM : pendant anomalies datant de la migration corticale, anomalies survenues entre 24 et 32 semaines (SA) de gestation, anomalies survenues après 34 semaines de gestation jusqu'à plusieurs mois après la naissance. Les performances visuo-spatiales de niveau d'intégration corticale bas ou moyen et bien documentées en imagerie cérébrale fonctionnelle chez l'adulte, et normalement liées spécifiquement au contrôle par un hémisphère plutôt que l'autre, ont été examinées chez ces enfants afin d'évaluer la plasticité fonctionnelle et les déficits à long terme.

Les objectifs prévus ont été atteints.

Résumé des résultats effectivement atteints

L'équipe de P. Gressens (Neurobiologie du développement) montre que le patron lésionnel associé à l'injection d'acide iboténique dans le cortex frontal est superposable à celui observé dans le cortex pariétal lorsque les animaux sont sacrifiés 5 jours après l'injection d'iboténate. Ceci suggère qu'il y a peu d'hétérochronie globale de maturation corticale. L'analyse immunohistochimique réalisée chez les animaux injectés avec l'iboténate à P5 montre i) une *activation* rapide (dans les 4 premières heures) de la microglie (macrophages) cérébrale qui participe à la genèse et l'extension des lésions cérébrales et ii) une *mort astrocytaire* durant les 24 premières heures suivie d'une *gliose réactive* (cicatrice gliale) qui va perdurer jusqu'au stade adulte. L'analyse de la réaction gliale selon le stade d'injection de l'iboténate montre que les animaux immatures (P0) ont une capacité beaucoup plus faible à monter une réaction astrogliale par rapport aux animaux plus âgés (P5 et surtout P10 où la gliose réactive envahit l'hémisphère controlatéral). A P0, le VIP, mais pas le BDNF, protège le cortex pariétal contre la mort neuronale induite par l'iboténate. A P5, le VIP et le BDNF ne préviennent pas la survenue de la lésion de la substance blanche induite par l'iboténate mais induisent une réparation secondaire en favorisant la repousse axonale. À noter que le VIP, mais pas le BDNF, prévient la mort astrocytaire initiale induite par l'iboténate.

L'équipe de C. Cohen-Salmon (Neurobiologie et comportement animal) montre que les performances dans un apprentissage visuo-spatial de souris ayant subi une lésion cérébrale unilatérale dans la région pariétale à P5, sont très déficitaires. Les performances des animaux injectés à P0 et P10 ne présentent pas de déficit. Les comportements émotionnels et de décision

sont préservés chez tous les animaux.

L'équipe de S. de Schonon (Neurosciences et psychologie cognitives) montre que chez l'enfant humain les lésions unilatérales dans les cortex postérieurs survenues dans la période (24 – 32SA) correspondante de maturation corticale à P5 chez la souris, sont associées à des déficits visuo-spatiaux sévères. Que les lésions soient droites ou gauches, les déficits portent sur des compétences qui, dans le développement normal, sont contrôlées de façon asymétrique dès le début de la première année. Chez l'enfant humain une lésion postérieure survenant dans la période correspondante à P10 (34 SA à quelques semaines après une naissance à terme) est associée à des troubles du développement cognitif visuo-spatial dont le spectre pourrait être un peu plus restreint que celui observé pour la période précédente. Les lésions correspondant à P0 (antérieures à 20 SA) ont des effets imprédictibles. Ces premiers résultats encouragent à poursuivre la définition d'un modèle murin en coordination étroite avec des études de processus visuo-cognitifs de bas niveau d'intégration sur l'enfant en fonction de la date de lésion et d'une analyse précise des images IRM précoce de la lésion.

Publications issues du projet

- Durand E, Dauger s, Vardon G, Gressens P, Gaultier C, de Schonen S, Gallego J. Classical conditioning of breathing pattern alter two acquisition trials in two-day-old mice. *J Appl Physiol*. 2002 Sep 27 [epub ahead of print]
- Sabbah P, de Schonen s, Leveque C, Gay S, Pfefer F, Nioche C, Sarrazin JL, Barouti H, Tadie M, Cordoliani YS. Sensorimotor cortical activity in patients with complete spinal cord injury: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurotrauma*. 2002 Jan; 19(1) :53-60.
- de Schonen S. 2001. Epigenese d'une compétence cognitive: spécialisation corticale et plasticité postlésionnelle. *Bull Mem Acad R Med Belg*. 2001;156(3-4):195-209; discussion 209-11.
- de Schonen S. 2002. Epigenesis of the Cognitive Brain: a task for the XXIth century. In: L. Bäckman & C. von Hofsten (Eds), *Psychology at the term of the millenium*, vol. 1 (pp.55-89). Hove: Psychology press.

