

LE CERVEAU TRANSPARENT COMME UNE GOUTTE D'EAU

PHILIPPE LAMBERT

Un pas de plus a été franchi dans l'exploration des arcanes de notre cerveau. La méthode CLARITY, mise au point pour rendre le cerveau transparent, permettra bientôt de lire en celui-ci comme dans un livre ouvert. Une révolution ?

Voir dans le cerveau, pouvoir y observer son organisation, ses circuits, ses connexions, un peu comme si un immense réseau ferroviaire se dévoilait à nous dans toute son étendue et sa complexité. Ce rêve, les scientifiques le nourrissent depuis plusieurs années et quelques équipes ont déjà essayé de le concrétiser... sans toutefois aboutir au résultat escompté. Le défi était de taille, il est vrai, car si l'on veut observer directement les arcanes du cerveau, il n'y a d'autre solution que de le rendre transparent. Or, depuis le printemps 2013, l'« inaccessible rêve » est devenu réalité grâce à une nouvelle technologie baptisée CLARITY, dont la paternité revient à une équipe de chercheurs de l'université de Stanford, placée sous la direction du Pr Karl Deisseroth, psychiatre et spécialiste en bio-ingénierie. Ces scientifiques américains ont pu rendre transparent un cerveau de souris morte, de sorte que la lumière peut y pénétrer, et que de cette lumière pourrait naître un jour nouveau pour



les neurosciences. Car la découverte des chercheurs de Stanford suscite bien des éloges. « *Ce travail est spectaculaire. Les résultats obtenus sont différents de tout ce qui a été réalisé d'autre dans le domaine* », estime le Pr Van Jay Wedeen, du *Massachusetts General Hospital*, à Boston, tandis que Terry Sejnowski, du *Salk Institute*

cerveaux, qu'ils soient sains ou affectés par l'âge ou par des troubles neurologiques. Il devrait en découler la formulation de nouvelles hypothèses relatives au fonctionnement cérébral et à l'origine, à l'évolution et au traitement de diverses maladies neurologiques ou psychiatriques, telles que la maladie de Parkinson, l'autisme...

futur indéterminé, est-il envisageable de rendre transparents des cerveaux vivants ? Si l'on aborde la question sous l'angle éthique, cela est exclu chez l'homme. Sur le plan technique, et sans présager des insondables progrès de la science dans les générations futures, cela l'est tout autant. De fait, comment « vider » un cerveau vivant de ses lipides sans entraîner la mort de l'individu – homme ou animal – qui l'abrite, d'autant que, outre les graisses qui lui confèrent sa structure, d'autres, tel le cholestérol, sont indispensables au fonctionnement neuronal ?

Grâce à la technologie CLARITY, des scientifiques américains ont pu rendre transparent un cerveau de souris morte, de sorte que la lumière peut y pénétrer

for *Biological Studies*, en Californie, estime que « *c'est exactement la technique que tout le monde attendait* », et qu'elle va probablement accélérer de façon exponentielle les progrès des recherches sur le cerveau.

Mort ou vif ?

L'opacité naturelle du cerveau s'explique par la présence abondante de lipides en son sein, qui lui confèrent sa structure. Grâce à la méthode CLARITY, les chercheurs de Stanford sont parvenus à éliminer ces graisses et à les remplacer par un hydrogel, gel transparent composé en majorité d'eau. En l'absence des graisses qui le composent, un cerveau est théoriquement appelé à s'effondrer sur lui-même. Mais en faisant durcir l'hydrogel, l'équipe de Stanford a réussi à en conserver la structure originelle. C'est donc un cerveau pratiquement conforme à ce qu'il était initialement, mais dépourvu de graisses, et ainsi devenu transparent, qui « exhibe son câblage » avec tous ses réseaux et ses « nœuds de communication », pour filer la métaphore du chemin de fer. De quoi permettre vraisemblablement nombre de découvertes sur l'« architecture intime » des

Évidemment, la technologie CLARITY n'est applicable que *post-mortem*, sur des cerveaux morts. Un penchant pour la science-fiction pourrait nous pousser à imaginer sa future applicabilité à des cerveaux vivants. Ce qui, théoriquement, ne serait pas dénué d'intérêt puisque l'une des limites de la méthode actuelle est que, par définition, un cerveau mort, fût-il transparent, ne pourra être étudié dans une perspective évolutive chez un même individu. Impossible d'appréhender chez un même sujet les étapes successives d'une affection neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer, par exemple, ou les caractéristiques du câblage du cerveau aux différents âges de la vie !

Il faut donc agir par la bande. En effet, avec des cerveaux morts, la seule façon de procéder, pour que la recherche puisse s'inscrire dans une perspective évolutive, sera de multiplier les observations à partir de différents cerveaux, pris à des stades d'évolution eux-mêmes différents, dans le but de dégager certains *patterns*, certains modèles propres à l'évolution des troubles étudiés ou aux étapes du vieillissement cérébral.

Retour à notre question : dans un

Work in progress

Ces dernières années, nous l'avons mentionné, des équipes de chercheurs ont caressé le rêve de rendre le cerveau transparent, afin que les cellules nerveuses et leur câblage s'y dévoilent en trois dimensions, sans qu'il faille opérer la moindre coupe dans le tissu cérébral. Ces tentatives avaient conduit, dans le meilleur des cas, à une destruction de 41 % des protéines du cerveau. Or, dans le système nerveux, les protéines membranaires, c'est-à-dire les protéines situées au niveau d'une membrane de la cellule nerveuse, sont d'une importance capitale, le dialogue entre les neurones s'opérant précisément au niveau des membranes cellulaires, entre la présynapse* et la postsynapse*. Avec CLARITY, la perte de protéines est limitée à 8 %.

Pour l'heure, cette approche a donc permis de rendre transparent un cerveau de souris. Ce ne fut pas sans peine. « *Une centaine de cerveaux ont "fondu ou cuit" avant que la bonne recette soit identifiée* », a rapporté le professeur Kwanghun Chung, premier auteur de l'article publié par l'équipe américaine dans *Nature* au printemps 2013 (1). Selon ses pairs, >>

Les limites de la méthode CLARITY

Lorsqu'on évoque le cerveau humain, les chiffres laissent pantois. Chez l'adulte, il abrite quelque 100 milliards de neurones, dont chacun établit en moyenne 10 000 connexions. Cerveau transparent ou pas, il est hors de notre portée de répertorier chaque élément de cet ensemble cyclopéen. Ainsi, la technologie CLARITY a ses limites, même si elle permet, grâce à la possibilité d'utiliser des marqueurs fluorescents, de faire apparaître dans une couleur déterminée (vert, rouge, bleu...) la distribution de tous les neurones d'un certain type et l'ensemble de leurs interconnexions.

En réalité, la technologie CLARITY ne peut se suffire à elle-même. N'étant applicable qu'à du « tissu mort », inerte, elle doit se concevoir dans une relation de complémentarité avec l'ensemble des techniques permettant de réaliser des études fonctionnelles. C'est notamment le cas de l'électrophysiologie ou de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), laquelle donne accès à ce que l'on pourrait nommer le « cerveau en action » et qui, de ce fait, a accru significativement nos capacités d'exploration du cerveau humain.

P. L.

» la technologie CLARITY doit encore être perfectionnée pour devenir applicable à un volume de la taille du cerveau humain. La technique a déjà permis de rendre transparent un bloc de cerveau humain d'environ 500 microns (0,5 mm) d'épaisseur. Ces essais portaient non sur des tissus frais, mais sur des fractions de cer-

préliminaire, laisse augurer le potentiel de CLARITY.

Pour mesurer le chemin parcouru, il faut se rendre compte d'où l'on vient. Jusqu'à présent, la cartographie des circuits cérébraux à l'échelle locale ou globale nécessitait de découper l'organe en tranches suffisamment fines (quelques microns) pour permettre

Des chercheurs pourraient emprunter ces cerveaux transparents pour les étudier, avant de les restituer afin qu'ils soient utilisés pour d'autres recherches, un peu comme dans une bibliothèque

veaux conservés depuis plus de six ans dans du formol. Malgré tout, en appliquant la technique CLARITY à une tranche du lobe frontal du cerveau d'un enfant autiste mort à 7 ans, les chercheurs ont vu que ce fragment comportait beaucoup plus d'autosynapses que des fragments correspondants de cerveaux normaux, c'est-à-dire que cette coupe recelait nettement plus de neurones, dont chacun était en communication avec lui-même. Ce résultat, bien que

une observation au microscope. S'ensuivait un véritable travail de bénédictin : la reconstitution informatique de tout ou partie du cerveau en 3D à partir d'informations puisées dans chacune des sections savamment découpées pour les besoins des recherches. Et cela avec un risque d'erreur non négligeable.

Avec CLARITY, le cerveau apparaît dans sa globalité, sans qu'aucune effraction n'ait dû y être opérée. Il est donc possible d'observer l'ensemble

de son câblage et de visualiser la manière dont ses diverses composantes sont en relation sur le plan « architectural ». Préservant l'intégrité des structures cérébrales (neurones, synapses, axones, dendrites...), la méthode mise au point à Stanford permet donc de dresser une cartographie très fine des connexions entre les neurones et, plus largement, de toute la « circuiterie cérébrale ».

Lorsque la technique sera applicable au cerveau humain, elle permettra de mieux comprendre le fonctionnement de notre organe le plus noble. Mais aussi, pour chaque trouble (Alzheimer, schizophrénie...), de déterminer en quoi un cerveau malade diffère, sur le plan de son organisation anatomique, d'un cerveau sain. Il s'agira d'une plus-value inestimable dans le cadre de la recherche sur des pathologies pour lesquelles on ne dispose pas de modèles animaux – c'est le cas de l'autisme. En outre, une meilleure connaissance du câblage cérébral et, à travers lui, du dialogue qu'entretiennent les diverses régions du cerveau, pourrait représenter un apport de choix pour les recherches sur l'intelligence artificielle – modèle informatique appelé à développer des capacités cognitives similaires à celles du cerveau biologique.

Un double visage ?

Les chercheurs de Stanford imaginent déjà que les cerveaux transparents nés de la méthode CLARITY puissent constituer une bibliothèque, où des laboratoires viendraient les emprunter afin d'y étudier les aspects intéressants leurs recherches, puis les restitueraient pour que d'autres équipes puissent les consulter à leur tour. À bien y réfléchir, CLARITY possède un visage enchanteur, mais

potentiellement aussi un aspect inquiétant. Se pourrait-il qu'il y ait en elle du Docteur Jekyll et du Mister Hyde? Ne risque-t-on pas, en effet, d'en venir un jour à lire à livre ouvert dans notre cerveau après notre mort? Car si certaines fonctions, tels les mouvements du bras, reposent sur l'activation de circuits neuronaux similaires chez tous les individus, chaque cerveau présente des singularités dans son câblage intime. D'une part, pour des raisons génétiques. D'autre part, parce que chacune de nos expériences (action, émotion, perception...) laisse son empreinte dans la structure même de notre cerveau, renforçant certains circuits et certaines connexions, en éliminant d'autres. « Ces variantes sont le reflet de la personnalité de chacun, de ses motivations, de la nature de ses émotions, explique le Pr Bernard Rogister. Dans la masse des informations auxquelles donnera accès la technique CLARITY, il faudra faire la part des différences interindividuelles. En arrivera-t-on à déchiffrer la personnalité de quelqu'un après sa mort, sur la base du câblage de son cerveau? C'est peu probable, au vu de la multiplicité des connexions, et peu souhaitable, car l'idée sous-jacente de formater les individus tuerait cette richesse ultime qu'est la différence. » ●

(1) Kwanghum Chung et al., « Structural and molecular interrogation of intact biological systems », *Nature*, 497, mai 2013.

★ MOT-CLÉ

Synapse : site de connexion et de transmission de l'information entre deux neurones, ou entre un neurone et une cellule musculaire ou glandulaire, la synapse présente un élément présynaptique qui envoie un message chimique et un élément postsynaptique qui le reçoit. Entre ces deux éléments existe un espace appelé fente synaptique.

SCIENCES HUMAINES
Comprendre l'humain et la société

L'AMOUR un besoin vital

Les Grands Dossiers N°32
des **SCIENCES HUMAINES**

L'amour un besoin vital

*Attachement, reconnaissance,
estime de soi, amitié, empathie, résilience...*



M 09588 - 32 - F 7,50 € - RD

www.scienceshumaines.com / TRIMESTRIEL N° 32 - SEPTEMBRE-OCTOBRE-NOVEMBRE 2013
3,96 € - HOLLANDE 4,95 € - CANADA 12,95 € - USA 16,95 € - ALL. POST. SCHEIDT N° 1 - ISSN 1743-811X - 2009/11/13/14

NOUVEAUTÉ

**Chez votre marchand
de journaux**

www.scienceshumaines.com

Commande en ligne ou par téléphone
au 03 86 72 07 00