

Neurosciences : quels modèles pour étudier la complexité du cerveau ?

16 mai 2023



Le cerveau est un des organes les plus complexes, tant par ses fonctions que sa composition. Siège de la mémoire et de l'apprentissage, il est aussi au cœur de notre activité motrice et de la perception. Pour percer ses mystères, les neurosciences ont recours à des essais cliniques, mais étudient aussi différents modèles animaux, cellulaires et informatiques. Lesquels et à quelles fins ? Éléments de réponse à l'occasion du colloque [NeuroFrance 2023](#) avec Annie Andrieux, présidente de la [Société des Neurosciences*](#) et chercheuse au laboratoire Grenoble Institut des Neurosciences* et Anne Didier, professeur en neurosciences de l'Université Claude Bernard Lyon 1*.

Ce qu'il faut retenir

- Les neurosciences visent à comprendre le fonctionnement du système nerveux et du cerveau.
- Elles s'appuient sur des modèles animaux « classiques » (rongeurs, primates non humain) et atypiques tels que les vers, les mouches, les abeilles, les seiches, les oiseaux ou encore différents poissons.
- Des modèles *in vitro*, *in silico*, des organoïdes de cerveau et des expériences dans la nature et en laboratoire apportent des connaissances complémentaires.



Annie Andrieux et Anne Didier

Quels sont les objectifs des recherches en neurosciences ?

Annie Andrieux : Nous essayons de comprendre le fonctionnement du système nerveux et en particulier du cerveau. Les neurosciences sont, par essence, multidisciplinaires et réunissent des chercheurs qui s'intéressent autant à la compréhension biologique que psychologique du cerveau, mais aussi des spécialistes de l'imagerie, de la génétique, etc. Ces recherches s'attaquent à tous les phénomènes liés au système nerveux : le sommeil, la perception, le mouvement, le stress, l'apprentissage, l'addiction et bien d'autres. Elles portent également sur des pathologies et nous aident alors à comprendre ce qui dysfonctionne au niveau cérébral.

Anne Didier : Cette diversité tient au fait que les enjeux sont multi-échelles. Ils visent aussi bien à la compréhension du fonctionnement du cerveau qu'à sa structure. Plus globalement, nous essayons de relier des mécanismes cellulaires et moléculaires au comportement. Cette diversité d'échelles et de problématiques requiert une multitude de modèles adaptés à chaque question.

Le modèle animal fait partie intégrante d'une continuité de modèles qui commence par l'étude d'interactions entre des molécules à l'aide de modèles in vitro.

Quels sont les principaux modèles animaux impliqués dans les recherches sur le cerveau et à quelle fin ?

AA : Dans notre discipline, le modèle animal fait partie intégrante d'une continuité de modèles qui commence par l'étude d'interactions entre des molécules à l'aide de modèles *in vitro*. D'autres hypothèses sont testées sur des organismes de plus en plus complexes, dont les animaux, avant d'atteindre l'humain.

AD : Chaque modèle animal présente des avantages et des inconvénients qui déterminent pour quels types de recherches il sera le plus pertinent. Les modèles majoritaires sont les rongeurs utilisés dans une grande diversité de travaux notamment en lien avec le comportement. Par exemple, il a été démontré que lorsqu'une souris apprend une nouvelle tâche, cela entraîne un remodelage des neurones de son hippocampe, la partie du cerveau impliquée dans la mémoire. D'autres modèles, peut être plus inattendus, sont aussi très utiles. Par exemple, le [poisson zèbre](#) est transparent. Il est donc privilégié pour les études liées à l'imagerie de l'activité des neurones, afin de suivre le développement ou la plasticité en direct au sein du cerveau. Les mouches se reproduisent très vite

et sont facilement manipulables génétiquement. Elles sont ainsi adaptées aux études à l'échelle moléculaire. Le ver *Caenorhabditis elegans* est un nématode dont le nombre et la position des neurones sont bien connus. Il peut servir à des études très précises liant la génétique et l'étude du système nerveux.

AA : Il y a également des gros animaux comme les singes qui ont permis d'apporter d'importantes découvertes en neurostimulation. Cette méthode thérapeutique consiste à stimuler des zones du cerveau afin de traiter certaines pathologies cérébrales comme la maladie de Parkinson, l'épilepsie ou la dépression. La découverte de neurones miroirs a aussi été réalisée sur des singes avant d'être confirmée chez l'Homme. Ces neurones s'activent lorsque nous observons quelqu'un d'autre faire une action. Les primates sont généralement pertinents pour des études fondamentales et précliniques et lorsqu'un traitement doit être rapidement transféré à l'Homme. Enfin, les cochons sont utilisés en recherche sur les interfaces neuronales - des systèmes de communication entre le cerveau et un ordinateur notamment - car ces animaux ont un cerveau de la même taille que le nôtre.

Quelles sont les méthodes alternatives les plus prometteuses ?

AD : Les organoïdes cérébraux générés à partir de cellules souches sont en plein essor. Ils présentent notamment un intérêt potentiel pour la recherche menée sur les animaux, y compris les singes sur le développement de techniques de manipulation de l'activité neuronale à l'aide de vecteurs viraux. C'est le principe de la thérapie génique : un gène codant une protéine photosensible est introduit au sein d'une cellule et activé sous l'effet de la lumière. Dans ce cadre, les organoïdes pourraient être utilisés lors d'expériences préliminaires d'évaluation de l'expression de ces vecteurs viraux et permettraient ainsi de réduire le nombre d'animaux. Ils servent aussi sur des questions d'organisation et de formation des synapses - les zones d'interactions entre deux neurones. Cependant, les organoïdes ne permettent pas de remplacer l'animal dans les expérimentations à l'heure actuelle dès qu'il s'agit de relier des événements cellulaires au comportement.

AA : Par ailleurs, les modèles computationnels, c'est-à-dire les simulations informatiques se développent. Ils permettent de tester un grand nombre d'hypothèses afin de mieux cibler les plus à même de réussir. Ils peuvent aider à identifier des bio-marqueurs de maladies cérébrales et nous orienter vers de la médecine personnalisée chez l'être humain. Des démarches transnationales de partage de données et de protocoles visent en ce sens à démultiplier la puissance des résultats et leur exploitation. Mieux exploiter les données captées permettra d'avancer plus vite dans nos recherches et de limiter le recours aux animaux sur le long terme.

Il ne sera jamais possible de faire une étude de comportement sur un organoïde.

Qu'en est-il des difficultés à transposer les résultats obtenus sur ces différents modèles vers l'humain ?

AD : C'est une vraie problématique. Ces dernières années, un débat a eu lieu à propos de l'expérimentation sur la souris autour de la maladie d'Alzheimer, au point de remettre entièrement en cause l'intérêt de ce modèle. En fait, des traitements qui fonctionnaient bien chez l'animal n'ont rien donné chez l'humain. Ces échecs tiennent sans doute à plusieurs raisons. Une partie de la responsabilité tient de la communauté des chercheurs qui parfois n'intègre pas suffisamment le fait que les modèles murins des pathologies humaines ne reproduisent que partiellement la pathologie.

Surtout pour des maladies liées au vieillissement, car l'échelle de temps est peu compatible avec le développement au long cours de la pathologie (une souris vit en moyenne 2 ans). Il existe aussi une barrière d'espèce qui peut expliquer en partie la difficulté à transposer certaines données de l'animal à l'humain. Néanmoins, il est important de noter que si la recherche sur les modèles animaux n'apporte pas forcément un traitement sur mesure, l'ensemble des connaissances acquises grâce à ces modèles est crucial pour la compréhension de nombreux processus pathogènes, y compris la maladie d'Alzheimer. Il ne faut vraiment pas l'oublier.

AA : Le danger actuel est que les extrapolations faites sur les modèles de souris pour la maladie d'Alzheimer sont en train de se reproduire avec les organoïdes. Ces derniers sont souvent présentés comme révolutionnaires au point de remplacer totalement l'animal, mais ce n'est pas vrai. Il ne sera jamais possible de faire une étude de comportement sur un organoïde. En revanche, ils sont complémentaires au modèle animal. De façon générale, la prédictibilité des modèles, peu importe leur nature, a toujours été et reste une grande question difficile à manœuvrer. Les interrogations qu'elle engendre nécessitent davantage de connaissances, ce qui justifie l'intérêt des recherches menées actuellement sur l'ensemble de ces modèles.

Propos recueillis par Anaïs Culot pour le Gircor

* : **La Société des neurosciences** organise la communauté des neuroscientifiques français et se trouve à l'interface entre recherche et grand-public. Elle organise notamment chaque année la semaine du cerveau, ainsi que le colloque bisannuel NeuroFrance.

Le laboratoire Grenoble Institut des Neurosciences est un centre de recherche de l'Inserm/Université Grenoble Alpes/CEA/CHU de Grenoble.

Anne Didier est rattachée au Centre de recherche en neurosciences de Lyon (Université Claude Bernard Lyon 1/CNRS/Inserm).