



3. Heemers HV, Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocrinol Rev* 2007 ; 28 : 778-808.
4. Kaarbo M, Klokk TI, Saatcioglu F. Androgen signaling and its interactions with other signaling pathways in prostate cancer. *Bioessays* 2007 ; 29 : 1227-38.
5. Grisendi S, Bernardi R, Rossi M, et al. Role of nucleophosmin in embryonic development and tumorigenesis. *Nature* 2005 ; 437 : 147-53.
6. Grisendi S, Mecucci C, Falini B, et al. Nucleophosmin and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 493-505.
7. Leotoing L, Meunier L, Manin M, et al. Influence of nucleophosmin/B23 on DNA binding and transcriptional activity of the androgen receptor in prostate cancer cell. *Oncogene* 2008 ; 27 : 2858-67.
8. Swaminathan V, Kishore AH, Febitha KK, et al. Human histone chaperone nucleophosmin enhances acetylation-dependent chromatin transcription. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 7534-45.
9. Fu M, Wang C, Wang J, et al. Androgen receptor acetylation governs trans activation and MEKK1-induced apoptosis without affecting *in vitro* sumoylation and trans-repression function. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 3373-88.
10. Jia L, Shen HC, Wantroba M, et al. Locus-wide chromatin remodeling and enhanced androgen receptor-mediated transcription in recurrent prostate tumor cells. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 7331-41.
11. Wissmann M, Yin N, Muller JM, et al. Cooperative demethylation by JMJD2C and LSD1 promotes androgen receptor-dependent gene expression. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 347-53.
12. Metzger E, Yin N, Wissmann M, et al. Phosphorylation of histone H3 at threonine 11 establishes a novel chromatin mark for transcriptional regulation. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 53-60.
13. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. De la biologie à la clinique : le décès dû au cancer de la prostate peut-il maintenant être une exception ? *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 910-9.
14. Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 562-8.
15. Ray-Gallet D, Gérard A, Polo S, Almouzni G. Variations sur le thème du « code histone ». *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 384-9.

NOUVELLE

Régulation de la plasticité dans le cortex auditif par l'expérience sensorielle

Étienne de Villers-Sidani, Michael M. Merzenich

W.M. Keck Center for Integrative Neuroscience, Coleman Laboratory, Department of Otolaryngology, University of California, San Francisco, 513 Parnassus Avenue, Room HSE-808, Box 0732, San Francisco, CA 94143, États-Unis.
etienne@phy.ucsf.edu

Périodes critiques de plasticité durant le développement

Dès notre naissance, le cerveau en développement est bombardé de stimulus nouveaux, propres à l'environnement unique dans lequel nous évoluons. Les circuits neuronaux du cortex immature devront alors apprendre à décoder ces signaux de manière à bâtir une représentation fidèle du monde environnant, qui conduira à des comportements adultes adaptés.

C'est à un jeune âge, lors de phases de développement bien définies - aussi appelées périodes critiques (PC), que le pouvoir plastique du cerveau est maximal. Durant ces PC, les réarrangements corticaux s'effectuent spontanément, sans effort, par la simple exposition à un stimulus cohérent et répétitif. À l'âge adulte, le cerveau est moins malléable et seul un entraînement intensif ou une attention soutenue peut changer de manière durable les représentations corticales, ce qui assure la stabilité des apprentissages passés [1]. Chez l'humain, le développement du langage constitue sans doute le plus fascinant exemple de plasticité

corticale. Celui-ci s'effectue en étapes claires durant lesquelles des représentations mentales de plus en plus complexes sont consolidées : phonologie de 0 à 1 ans, sémantique de 1 à 4 ans, puis enfin la syntaxe et la grammaire dont la base sera maîtrisée vers 5 ans [11].

L'existence sur notre planète de centaines de langues dotées de phonologies très différentes indique clairement que cet apprentissage complexe ne peut pas être expliqué entièrement par le bagage génétique; des enfants élevés depuis un très jeune âge dans une langue différente de celle de leurs parents maîtriseront sans difficulté leur langue d'accueil. Ces périodes de grande plasticité ont cependant un prix : elles sont limitées dans le temps. Ainsi, dès l'âge d'un an, sur le plan linguistique, des nourrissons ne sont plus en mesure de distinguer des sons auxquels ils n'ont pas été exposés régulièrement, comme les sons /r/ et le /l/ pour les Japonais ou les Chinois, par exemple [2]. Selon les mêmes principes, une perception auditive brouillée par une perte auditive conductive modérée

causera des déficits d'apprentissage de la langue à moins qu'une intervention chirurgicale corrective ne soit pratiquée avant l'âge d'un an [3].

L'étude des périodes critiques dans le cerveau a pris son essor à la suite des expérimentations historiques d'Hubel et Wiesel en 1963 sur la déprivation monoculaire chez le chaton [4]¹. Depuis, l'existence des PC a été confirmée et étudiée dans plusieurs autres modalités sensibles, comme le cortex somatosensitif (S1) et le cortex auditif (A1) [5]. Dans A1, les fréquences sont représentées selon un axe bien défini avec les basses fréquences d'un côté et les hautes fréquences de l'autre (axe tonotopique, voir *Figure 1*). Cette propriété d'A1,

¹ Dans ces expériences de Hubel et Wiesel, une paupière du chaton été maintenue fermée (cousue) pendant une période de 2-4 semaines durant le développement, bloquant ainsi toute information visuelle provenant d'un des deux yeux. À la fin de cette période, l'œil a été ouvert, et les propriétés des neurones du cortex visuel primaire étudiées. Les auteurs ont trouvé que la majorité de ces neurones préféreraient maintenant les stimulus présentés à l'œil qui était resté ouvert, mais uniquement si l'occlusion était exécutée durant les 4-6 premières semaines de vie du chaton (période critique pour la déprivation monoculaire).

conservée chez tous les mammifères, permet de mesurer d'une façon relative- ment facile toute distorsion causée par des manipulations expérimentales. De plus, la capacité de cette aire corticale à s'adapter à une étonnante diversité de stimulus, et son rapprochement avec le langage, en font un modèle idéal pour étudier les mécanismes régissant la PC. La caractérisation récente, faite avec une grande précision, de la PC d'A1 chez le rat a permis d'entamer une série d'étu- des importantes visant à comprendre sa régulation [5]. Courte et hautement régulée, cette période critique ne dure que 3 jours, du 11^e jour post-natal (P11) au 13^e (P13) et elle débute tout de suite après la maturation de l'oreille moyenne qui ne transmet les sons effi- cacement qu'à partir de P10 chez le rat. Durant cette courte période, une exposition passive à des tons simples répétitifs amplifie grandement l'aire corticale activée préférentiellement par la fréquence des tons utilisés. De la même manière, en présentant des sti- mulus plus complexes durant la PC, il est possible d'augmenter la spécificité des réponses d'A1 pour à peu près n'importe

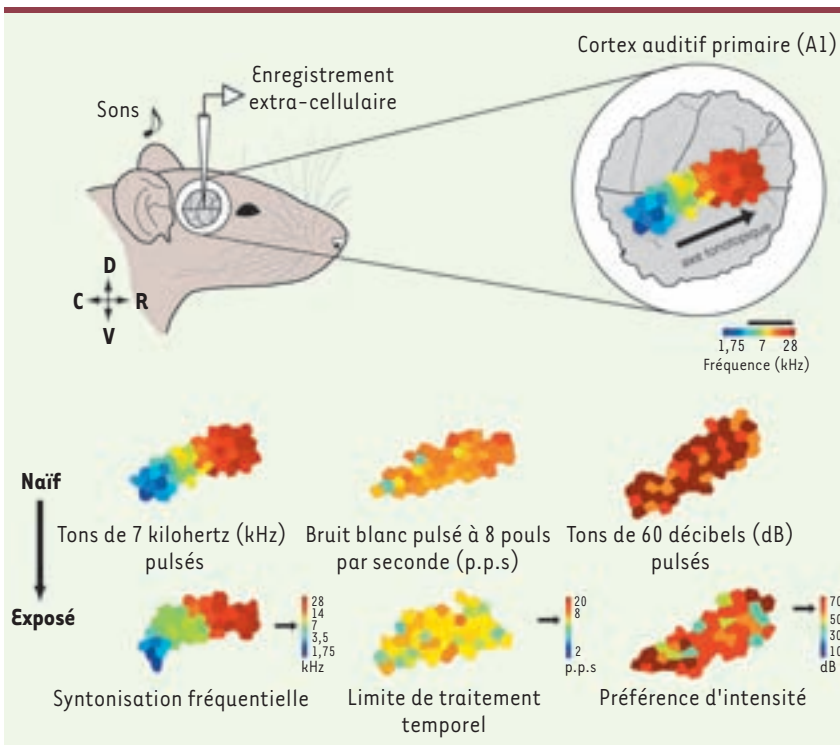
quel aspect spatial ou temporel du trai- tement des ondes sonores (Figure 1). De plus, la période plastique pour certaines de ces modalités semble s'étendre bien après P13, suggérant qu'il existe, comme dans le cortex visuel (V1), une multitude de PC dans A1 pour différents types de représentations corticales [5].

Mécanismes d'ouverture et de fermeture des périodes critiques à travers le cerveau

Le rôle du bagage génétique dans l'or- ganisation du cortex est indéniable. Plusieurs gènes, dont *Gbx-2* ou *Mash-1*, participent à l'élaboration des projec- tions thalamo-corticales avant toute expérience sensorielle [6]. De plus, un vaste répertoire de molécules incluant des facteurs de croissance (par exemple BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*, ou tPA, *tissue plasminogen activator*), des neurotransmetteurs (GABA) et la glie (oligodendrocytes, myéline) jouent un rôle essentiel dans le déroulement de la période critique [7]. Malgré cette sophistication moléculaire, l'influence de l'environnement reste toutefois déterminante et sans expérience sen-

sorielle cohérente, le cortex restera immature. Cela fut démontré clairement en exposant des rats dès la nais- sance à du bruit blanc aléatoire continu brouillant tout patron présent dans l'en- vironnement auditif. Chez ces animaux, la période critique reste ouverte indé- finiment et la maturation fonctionnelle d'A1 ne peut reprendre son cours normal qu'après un retour à un environnement sonore moins chaotique [8]².

Une question fondamentale subsiste : d'où sont orchestrées l'ouverture et la fermeture des périodes critiques à tra- vers le cerveau ? Celles-ci sont habi- tuellement décrites dans la littérature comme des événements binaires contrô- lés par des noyaux sous-corticaux dis- tants et à la fin desquels un champ cor- tical se cristallise, devenant globalement résistant au changement. Bien que cette hypothèse soit attrayante, il est difficile d'imaginer comment ces structures sous- corticales aux projections corticales dif- fuses, comme le noyau cholinergique de la base ou le *locus coeruleus*, par exem- ple, pourraient réguler avec précision le début et la fin de toute une séquence de PC à travers le cerveau.



² Le bruit blanc continu, qui n'a aucun patron au niveau tonal ou temporel, peut prévenir quasi indéfiniment la fermeture de la période critique. Il apparaît de plus en plus clair que la présence de structure dans l'input auditif est un facteur crucial nécessaire à la maturation du cortex.

Figure 1. Plasticité durant la période critique dans le cortex auditif primaire (A1) du rat. Un échantillonnage dense des décharges électriques neuronales d'A1 révèle des cartes bien définies où sont représentés divers aspects des sons environnants (fréquence, traitement temporel, intensité, etc.). Durant la période critique (PC), il est possible d'exagérer de manière spécifique la représentation de ces paramètres simplement en manipulant le contenu de l'environnement sonore. Les altérations survenues durant la PC sont irréversibles. Chaque polygone coloré indique la préférence de neurones individuels d'A1 pour un paramètre donné. Le tiret noir est équivalent à 1 mm. C : caudal, D : dorsal, V : ventral, R : rostral.



Tant que le siège du contrôle de la PC ne sera pas clairement identifié, il restera très difficile de mettre au point des approches thérapeutiques capables de tirer parti du puissant pouvoir plastique du cerveau. C'est en visant cet objectif que nous avons entrepris une série de manipulations, dont les résultats ont été récemment publiés dans la revue *Nature Neuroscience* [9]. Nous avons exposé des ratons à partir de P7, avant le début de l'ouïe, jusqu'à P20, une semaine après la fermeture normale de la PC, à un stimulus aléatoire continu d'intensité modérée, dont une partie du spectre sonore a été filtrée (bruit à bande limitée), bombardant de stimulus chaotiques un secteur restreint d'A1. À la fin d'une stimulation passive de deux semaines avec ce stimulus, A1 fut cartographié en détail chez tous les sujets exposés (Figure 2).

La présence de bruit à bande limitée durant la PC a résulté en une dissociation étonnante de la maturation fonctionnelle d'A1. Les neurones d'A1 ayant subi le bruit avaient conservé une piètre résolution de fréquence et une capacité de traitement temporel réduite, très similaires à celles du cortex pré-PC. De plus, dans la zone affectée, l'habileté des neurones à synchroniser leurs réponses - importante caractéristique des circuits neuronaux adultes

- était significativement plus faible, allant de pair avec une diminution significative des inter-neurones inhibiteurs exprimant la parvalbumine, eux-mêmes intimement liés à la régulation de la PC et à la synchronie corticale. Ensuite, pour sonder la capacité plastique résiduelle de cette zone d'A1 restée immature, un groupe de sujets exposés au bruit à bande limitée ont été par la suite placés pour une semaine dans un environnement sonore enrichi de deux tons stimulant alternativement le secteur immature d'A1 et le secteur ayant eu une expérience normale. Dans ce groupe expérimental, nous avons observé une augmentation significative de plus de 700 % des neurones préférant la fréquence du stimulus dans la zone immature d'A1, sans changement perceptible observable dans le reste d'A1.

Ces résultats démontrent hors de tout doute que la PC peut être encore ouverte dans un secteur d'A1 alors qu'elle est déjà fermée dans un autre. Cela suggère fortement que la régulation de la PC se situe au niveau du cortex, peut-être même à l'échelle des colonnes corticales formant l'unité fonctionnelle de base du cortex. Cette idée, qui représente un changement de cap majeur dans notre connaissance du contrôle de la plasticité du cerveau,

pourrait contribuer à une meilleure compréhension des nombreux troubles développementaux liés à une expérience sensorielle anormale, comme la dyslexie ou l'autisme [10], et à l'élaboration de nouvelles approches visant la récupération d'atteintes neurologiques catastrophiques, préalablement jugées irréversibles.

Un peu comme la vision « piagetienne » du développement de l'intelligence qui se fonde sur une progression des habiletés par étapes bien définies et fortement influencées par l'environnement, il est possible d'imaginer qu'il existe durant le développement une cascade de millions de PC d'un bout à l'autre du cerveau dont le déroulement s'ajusterait en fonction de la nature et de la qualité de l'apport sensoriel reçu dans chaque parcelle de cortex. Les aires corticales primaires traitant des aspects plus simples de la perception consolideraient ainsi leurs circuits en premier et relayeraient aux aires associatives l'information cohérente nécessaire à leur propre maturation et à l'apparition d'habiletés complexes comme le langage ou les comportements sociaux. Des expérimentations sont actuellement en cours pour vérifier cette hypothèse très intéressante. ♦

Regulation of plasticity in the auditory cortex by sensory experience

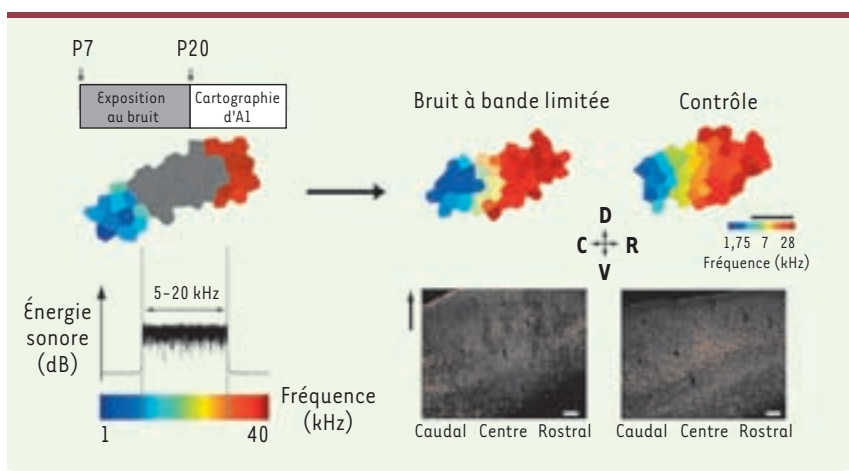


Figure 2. Manipulation de la période critique d'A1 par l'expérience sensorielle. Une exposition durant la PC à un bruit aléatoire continu brouillant l'environnement auditif dans la partie médiane du spectre auditif du rat (5-20 kilohertz) résulte en une dissociation importante de la maturation au sein de ce champ cortical. Un tel stimulus chaotique n'affectant que le centre d'A1 prévient la maturation des réponses électriques des neurones uniquement dans ce secteur et résulte en une importante diminution de l'aire corticale consacrée à ces fréquences. Ce retard de développement est accompagné par une réduction du nombre de neurones inhibiteurs parvalbumine positifs (en

bas à droite, cellules marquée en rouge) uniquement dans la région centrale d'A1. Une augmentation du nombre de ces neurones indique normalement la fin de la PC. Le tiret noir est équivalent à 1mm. Les tirets blancs sont équivalents à 100 µm. C : caudal, D : dorsal, V : ventral, R : rostral.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier Delphine Bélanger, Marie-Éva de Villers, Paul Sidani, Tom Babcock et Rick Lin pour leurs diverses contributions à ce travail. EVS est soutenu par une bourse de clinicien-chercheur des Instituts de recherche en santé du Canada, et le laboratoire de MMM est soutenu par le National Institute of Health et le National Institute of Mental Health des États-Unis.

RÉFÉRENCES

1. Kilgard MP, Pandya PK, Vazquez J, et al. Sensory input directs spatial and temporal plasticity in primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 2001 ; 86 : 326-38.
2. Goodman JC, Nusbaum HC. *The Development of speech perception: the transition from speech sounds to spoken words*. Cambridge, MA : The MIT Press, 1994.
3. Feldman HM. Using the language characteristics of clinical populations to understand normal language development. *Pediatr Clin North Am* 2007 ; 54 : 585-607.
4. Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 1963 ; 26 : 1003-17.
5. De Villers-Sidani E, Chang EF, Bao S, Merzenich MM. Critical period window for spectral tuning defined in the primary auditory cortex (A1) in the rat. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 180-9.
6. Miyashita-Lin EM, Hevner R, Wassarman KM, et al. Early neocortical regionalization in the absence of thalamic innervation. *Science* 1999 ; 285 : 906-9.
7. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 877-88.
8. Chang EF, Merzenich MM. Environmental noise retards auditory cortical development. *Science* 2003 ; 300 : 498-502.
9. De Villers-Sidani E, Simpson KL, Lu YF, et al. Manipulating critical period closure across different sectors of the primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 2008 ; 11 : 957-65.
10. Iarocci G, McDonald J. Sensory integration and the perceptual experience of persons with autism. *J Autism Dev Disord* 2006 ; 36 : 77-90.
11. Fayol M. L'acquisition de l'arithmétique élémentaire. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 87-90.

NOUVELLE

Un nouvel espoir dans le traitement de la schistosomiase

Colette Dissous, Arnaud Ahier, Thavy Long

Inserm U547, Institut Pasteur Lille,
Université Lille 2,
1, rue du Professeur Calmette,
59019 Lille, France.
colette.dissous@pasteur-lille.fr

La schistosomiase

La schistosomiase, aussi connue sous le nom de bilharziose, est une maladie parasitaire chronique causée par un ver plat de la classe des trématodes et du genre *Schistosoma*. Trois espèces principales de schistosomes, *S. mansoni*, *S. haematobium* et *S. japonicum*, infectent les populations humaines. Ces parasites ont un cycle de vie complexe qui évolue à la fois chez un hôte vertébré et chez un mollusque d'eau douce produisant des cercaires qui infectent les individus par voie transcutanée. La schistosomiase est une maladie des pays pauvres, qui fait partie des « *neglected tropical diseases* » (NTD) et constitue un problème majeur de santé publique dans les pays du tiers-monde. On estime à plus de 700 millions le nombre de personnes à risque à travers le monde, à 200 millions celui des individus infectés et à plus de 250 000 le nombre de décès annuels causés par la maladie, principalement en Afrique sub-saharienne [1].

Les traitements de la schistosomiase

En l'absence d'un vaccin disponible, le contrôle de la schistosomiase repose essentiellement sur la chimiothérapie. Au cours du XX^e siècle, de nombreuses drogues allant de molécules très toxiques (comme les dérivés de l'antimoine) à des composés chimiques mieux tolérés (niridazole, hycanthone, oxamniquine, metrifonate, oltipraz...) ont été utilisées tour à tour pour le traitement de la schistosomiase [2]. Depuis ces trente dernières années, la drogue la plus largement utilisée est le Praziquantel (Biltricide®) car elle présente de nombreux avantages. Administrable oralement en une seule prise et d'un prix très modéré, cette drogue est efficace contre les trois espèces de schistosomes avec très peu d'effets secondaires. Toutefois, le traitement par le Praziquantel est très peu actif sur les formes jeunes du parasite dans les infections récentes. Il doit donc être renouvelé régulièrement et l'utilisation massive du Praziquantel en zones

d'endémie laisse présager l'apparition de souches parasitaires résistantes, certains isolats moins sensibles ayant déjà été identifiés [3]. Pour cela, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini comme une priorité stratégique la recherche de nouveaux médicaments contre les schistosomes.

Ces dernières années, un réel effort a été entrepris pour développer de nouvelles thérapies contre les schistosomes, et un certain nombre de composés schistomicides ont été découverts dans divers laboratoires. En particulier, les drogues anti-malariques comme les artémisines ou plus récemment leurs dérivés synthétiques (1,2-4 trioxolanes), se sont révélées être efficaces contre les formes juvéniles et adultes de *S. mansoni* [4]. L'utilisation de ces anti-malariques pour le traitement de la schistosomiase suscite toutefois des mises en garde contre l'apparition de résistances dans le paludisme et de nombreuses autres objections.