

Dialogues neurobiologie et psychanalyse

Yves Burnod, neurobiologiste directeur de recherche à l'INSERM

Je me centre sur les trois interventions thérapeutiques de Marie-Christine Laznik, qu'elle nous montre avec Léa et sa maman, et qui semblent très générales et utilisables par les thérapeutes avec les bébés TED :

Premier type d'intervention : lorsqu'un bébé n'interagit pas avec sa mère, en particulier détourne le regard, dans une attitude de fermeture, Marie-Christine trouve le chemin qui permet de rentrer en communication avec le bébé, et de remplacer son attitude de fermeture par une attitude d'ouverture. Cette intervention de Marie-Christine est basée sur un mode de communication qui amplifie les expressions faciales et vocales avec le mamans.

Deuxième type d'intervention : Ensuite, lorsque le bébé interagit avec elle, mais pas avec sa maman, Marie-Christine rend permanent ce chemin de communication avec le bébé dans une attitude d'ouverture, et permet de généraliser cette ouverture du bébé vers la maman. Cette transformation est acquise en générant du plaisir chez l'enfant dans les jeux à trois.

Troisième type d'intervention : lorsque l'enfant interagit de façon ouverte et permanente, mais ne parle pas encore, Marie-Christine facilite le déblocage du langage, en jouant avec l'enfant et en interagissant en même temps avec la parole, en relation avec l'absence des parents.

Mon but est de faire une description de ces trois interventions thérapeutiques, à la fois sur le plan psychologique mais aussi neuronal. Cela permet de relier les résultats thérapeutiques avec ceux de la littérature sur les « dysfonctionnements » neuronaux et moléculaires observés dans les TED.

J'introduis deux ensembles de données, celles obtenues en imagerie cérébrale sur les réseaux corticaux impliqués dans les comportements et interactions qu'a le bébé avec Marie-Christine et sa maman. Pour cela, je m'appuie sur les travaux faits par Katia Dauchot pour établir des liens entre la pratique clinique psychothérapeutique et les grands ensembles de résultats sur l'imagerie cérébrale. J'utilise les bases de données cumulés, dans les plate-forme d'analyse systématique de la littérature, comme Neurosynth de Tal Yarkoni, et LinkrBrain que nous avons fait avec Salma Mesmoudi, Claudia Cioli et Tal Yarkoni.

Pour les données moléculaires de la synapse, je m'appuie sur les résultats obtenus avec Claudia Cioli dans l'analyse systématique des bases de données génétiques, celles de l'Institut Allen sur l'expression des gènes dans les différentes régions du cortex cérébral, et celles de GeneCard sur les propriétés des gènes. Je m'appuie également sur les nombreux travaux sur les bases moléculaires de la plasticité cérébrale, par exemple ceux sur la potentiation synaptique d'Eric Kandel, ceux sur la dynamique de la dopamine de Wolfram Schultz, ceux sur le Gaba-Shift à la naissance dans les TED de Yehezkiel Ben-Ari. Mais surtout j'utilise une plate-forme d'analyse systématique des milliers de résultats de la littérature, développée par Andrei Mogoutov, la plate-forme SCIENTESYS.

Pour faire le lien entre les résultats moléculaires et les résultats en imagerie cérébrale, nous avons réalisé avec Patrick Pirim et Katia Dauchot des simulations

informatiques qui analysent l'effet des processus synaptiques sur les grands réseaux de neurones qui traitent les flux perceptifs de la vision de visages en mouvements, avec des expressions faciales. Ce modèle de réseau de neurone permet, à partir des processus moléculaires, de simuler le traitement de l'information fait par le bébé, pour montrer de quelle façon il est nécessaire d'avoir une régulation synaptique, adaptative, des flux perceptifs, pour interpréter correctement les mouvements du visage, en particulier les expressions faciales. Lorsque cette adaptation synaptique fait défaut, Marie-Christine montre comment il est possible de la compenser, en contrôlant soi-même le flux perceptif reçu par le bébé, par les expressions faciales et verbales appropriées.

Marie-Christine nous montre comment rentrer en relation avec un bébé qui détourne son regard, en particulier qui détourne le regard de sa mère. Elle nous montre ensuite comment elle a réussi à maintenir cette ouverture qu'elle avait obtenue, grâce à la plasticité cérébrale, en direction de sa mère. Puis, alors que le bébé ne joue pas spontanément avec sa maman, elle arrive à obtenir cette interaction, en montrant au bébé des scènes de plaisir de sa maman grâce au jeu de Marie-Christine que le bébé pourra imiter. C'est cette relation dynamique entre le bébé, sa maman et Marie-Christine que je vais décrire de façon multi-échelle, en associant une description neuronale à la description psychologique.

Commençons par la prise en compte des résultats d'imagerie cérébrale, telle qu'on les a de façon très systématiques, sur des milliers d'articles, grâce à des plateformes comme NeuroSynth et LinkRbrain. Grâce à l'imagerie cérébrale, on connaît de mieux en mieux les circuits du cortex cérébral qui relient les différents réseaux neuronaux spécialisés pour la reconnaissance des visages, la reconnaissance des expressions faciales, de la voix, des émotions, ceux qui effectuent la commande des gestes, avec les neurones miroirs qui facilitent l'imitation, et les réseaux de neurones du cortex frontal, qui par leur activité soutenue, expriment le désir, et activent de façon répétée les gestes de jeu, puis de la parole. On appelle ces réseaux cérébraux qui regroupent plusieurs régions corticales des « anneaux », parce qu'ils ont la forme d'anneaux avec une circulation permanente de l'information entre les flux visuels, auditifs, moteurs, et les activations internes liées aux émotions, aux buts, aux désirs. On a besoin ici de trois anneaux.

L'anneau temporal de la reconnaissance : il relie les régions visuelles occipitales, les régions de reconnaissance des visages dans le cortex fusiforme, ceux de la reconnaissance des mouvements du visage et des expressions faciales dans les régions V5, les régions qui permettent de reconnaître la voix en correspondance avec le visage, ceux qui contrôlent l'interaction bébé-parent, dans le Sillon Temporal Supérieur, et enfin ceux qui génèrent les émotions, dans les parties antérieures du cortex temporal avec l'amygdale. L'information circule sur cet anneau des régions visuelles postérieures vers les régions antérieures du temporal, pour associer une émotion au visage, et en retour, l'information circule des régions avant vers les régions arrière, pour contrôler le regard en fonction des émotions. Un flux d'information trop fort, douloureux, produit en retour un détournement du regard pour limiter la douleur.

L'anneau pariéto-frontal de contrôle des gestes. Cet anneau relie la vision occipitale avec la commande motrice dans les régions centrales, grâce aux transformations sensorimotrices effectuées par les régions pariétales intermédiaires. C'est l'anneau des neurones miroirs, qui permet d'imiter un geste que l'on regarde. Lorsque la petite Léa regarde Marie-Christine qui donne à manger à sa maman, c'est

l'anneau temporel qui s'active, lorsque c'est Léa qui donne à manger, c'est l'anneau pariéto-frontal. L'activation frontale de cet anneau est celle qui pousse à agir, c'est une activation de désir d'agir. Le désir d'agir active alors l'imitation du geste, et le nouveau geste est répété grâce à cette activation frontale continue. Au début, comme l'anneau temporel fait détourner le regard de Léa de sa maman, l'anneau pariéto-frontal ne peut pas s'activer vers maman, par contre, il peut s'activer en direction de Marie Christine, qui maîtrise le flux perceptif pour l'enfant en le rendant prédictible et interprétable. Marie-Christine va commencer par activer l'anneau temporel de Léa en jouant à donner à manger à sa maman, et cette activation de l'anneau temporel peut alors débloquent l'anneau pariéto-frontal du geste de la main vers la maman pour lui donner à manger.

L'anneau temporo-frontal du langage. Cet anneau temporo-frontal du langage relie, les régions temporelles de Wernicke, pour la compréhension de la parole, avec les régions frontales de Broca, pour la production des phrases. Chez Léa, qui ne parle pas spontanément, cet anneau est bloqué manifestement dans la partie frontale. Comme elle va le montrer en exprimant des phrases, de façon soudaine, ce n'est pas l'apprentissage des mots qui manque, mais plus les activations frontales du désir de parler, d'exprimer des phrases. Grâce au jeu avec des objets et des petites phrases qu'elle a déjà entendu avec ses parents, Marie-Christine facilite une activation frontale, dont on sait qu'elle reflète l'absence, celle des parents, et le désir. Le désir, c'est celui du jeu avec Marie-Christine, l'absence, c'est celle du père et des phrases qu'il répétait avec ces mêmes jouets.

Pour mieux comprendre la dynamique de ces réseaux neuronaux en relation avec les interventions de Marie-Christine, on peut maintenant zoomer sur les processus moléculaires de la synapse.

Dans chacun des anneaux que nous avons décrits, il y a des milliards de neurones et de synapses, et dans chaque synapse des milliers de molécules. Les processus moléculaires de la synapse sont de mieux en mieux connus grâce aux progrès de la biologie moléculaire, et de la génétique. C'est là où on utilise des grandes bases de données sur les gènes et protéines synaptiques, et les processus adaptatifs qu'elles contrôlent. Ces processus vont concerner trois régulations synaptiques fondamentales, qui sont trois réseaux d'interactions moléculaires.

Le contrôle adaptatif des flux d'activation neuronaux et donc des flux perceptifs des mouvements. Ce contrôle est effectué dans chaque neurone, chaque synapse, par les canaux membranaires qui régulent les flux ioniques, sodium, potassium et calcium, et par la *balance GABA-glutamate*, où le GABA et le glutamate sont les deux molécules qui assurent la transmission synaptique dans le cortex cérébral: le GABA est inhibiteur et diminue le flux, le glutamate est excitateur et l'augmente. Avant la naissance, le GABA est excitateur, devient inhibiteur au moment de la naissance, quand le cerveau de l'enfant devient submergé par les flux perceptifs (appelé GABA shift). Chez les bébés qui vont devenir autiste, l'hypothèse du GABA shift dit que le GABA reste excitateur, et donc la *balance GABA-glutamate* est dérégulée, amenant un excès de flux, avec des crises d'épilepsie et des stimulations rapides qui deviennent douloureuses. Comme ce flux n'est pas réglé au niveau de chaque synapse, il l'est par le fonctionnement global de *l'anneau temporel de la reconnaissance*, l'activation douloureuse de l'amygdale génère une fermeture protectrice, et l'enfant détourne le regard.

On peut voir le contrôle des flux d'activation au niveau de chaque synapse comme l'ouverture d'un appareil photo : si le flux est trop fort, le diaphragme se ferme pour le

diminuer, c'est le GABA inhibiteur. S'il est trop fort, le diaphragme s'ouvre, c'est le glutamate qui augmente la transmission. Avec Patrick Pirim et Katia Dauchot, on a simulé ce processus de régulation synaptique sur un réseau de neurones qui traite des informations visuelles en mouvement, celles d'un visage qui s'exprime. Le résultat est spectaculaire : si le processus d'adaptation synaptique des flux est fonctionnel, il permet d'extraire les variations temporelles fines du visage, les mouvements des yeux et de la bouche, les expressions faciales ; s'il est déficitaire, le résultat c'est une image brouillée, impossible à interpréter, et donc génératrice de douleur (hyperexcitabilité ou au contraire, blocage).

C'est ce flux trop fort, mal régulé, qui circule dans *l'anneau temporal* de Léa en présence de sa maman. Marie-Christine, elle, transforme l'image perçue par le bébé et les flux perceptifs, en accentuant ses propres expressions faciales et vocales, en les ralentissant, tant pour le visage que pour la voix. Elle réalise elle-même l'adaptation du flux perceptif de Léa pour le rendre interprétable, même si le processus moléculaire de *la balance GABA-glutamate* est déficitaire. Elle se rend prédictible. Maintenant ce n'est pas suffisant pour que cette acceptation par Léa se généralise à sa maman, puisque ça dépend du flux produit par l'adulte, et non pas de l'adaptation faite par l'enfant.

La plasticité synaptique due au plaisir. Le deuxième processus moléculaire est celui qui règle la plasticité synaptique, qui organise localement, au niveau de chaque synapse, la mémoire et l'apprentissage. C'est le même processus que celui de la Potentiation à Long Terme, dont on connaît de mieux en mieux les bases moléculaires, avec, outre les transmetteurs GABA-Glutamate, les canaux au Glutamate NMDA, qui font les associations pré-post synaptique. Lorsque plusieurs entrées sont co-activées, ces récepteurs-canaux s'ouvrent de façon importante, font rentrer des grands flux de calcium, activent les protéines comme la calcium-calmoduline-kinase, qui augmentent la taille de la synapse et la rendent plus réceptive et plus sensible à long terme. Cette facilitation permanente de chemins privilégiés, est la base même de la mémoire associative et de l'apprentissage. La meilleure façon de générer cette co-activation pré-post synaptique, c'est de co-activer les neurones dans l'anneau temporal, à la fois à partir des informations visuelles « montantes » de l'expression faciale, venant des régions occipitales postérieures, et les activations « descendantes » dues au plaisir, en provenance de l'amygdale et des régions temporales antérieures.

Ce processus de plasticité est mis en jeu par Marie Christine dans l'anneau temporal, en présentant à Léa la scène qui génère un grand plaisir chez Léa, celle de voir Marie-Christine donner à manger à sa mère. Grâce à la double activation, vision et plaisir simultanés, l'anneau temporal devient plus réceptif et plus efficace pour interpréter les informations visuelles de mouvement et les informations vocales. Cette activation d'ensemble de l'anneau temporal, harmonieuse, facilite l'activation du deuxième anneau, l'anneau pariéto-frontal de contrôle du geste, grâce aux neurones miroirs. L'activation prolongée de cet anneau pariéto-frontal par les neurones miroirs, amène Léa à faire le geste quelle voit et qui l'amuse, celui de donner à manger à sa mère. La plasticité transforme les ouvertures de Léa produites par Marie-Christine en ouverture permanente de Léa vers sa maman.

Le processus moléculaire de génération du désir par la dopamine. Le troisième processus moléculaire, c'est celui de la dopamine, qui transforme le plaisir en désir. Sur le plan neuronal, c'est le déclenchement d'une activité soutenue, prolongée, qui facilite l'activation des réseaux neuronaux susceptibles de générer à nouveau du plaisir. Ces

circuits synaptiques de la dopamine, transforment le plaisir de Léa de voir sa mère manger avec bonheur, en désir de générer ce même bonheur en donnant, elle, à manger à sa mère, et ceci de façon répétitive. Le désir c'est une activation permanente dans les neurones frontaux de l'anneau pariéto-frontal de Léa, qui génère une activation répétée du jeu de donner à manger à sa maman.

Cette activation frontale soutenue, permanente, celle du désir, produite par l'activation de la dopamine, a un large effet sur les neurones frontaux. Non seulement elle active l'anneau pariéto-frontal de façon prolongée, mais aussi elle active de façon soutenue l'anneau temporo-frontal du langage, précisément dans la région de Broca qui était auparavant sous-activée. La région de Broca chez Léa est activée à la fois par le désir de jouer avec les adultes, en particulier Marie-Christine, et par l'absence du père, dont les paroles étaient liées au jouet qu'elle échange avec Marie-Christine. Alors qu'elle connaissait déjà les mots, mais ne les prononçait pas, Léa va produire une phrase déjà entendue, et ce sont ces paroles prononcées par la personne actuellement absente, grâce à l'activation frontale de l'absence et du désir.

On peut ainsi faire une description multi-échelle, à la fois moléculaire, neuronale et psychologique, de la dynamique thérapeutique produite par Marie Christine. On utilise pour cela sur le plan neuronal les trois anneaux de régions cérébrales activées (anneau temporel de la reconnaissance, anneau pariéto-frontal du geste, et anneau temporo-frontal du langage), et les trois processus moléculaires de régulation synaptique (balance gaba-glutamate de contrôle adaptatif des flux perceptifs rapides, calcium-calmoduline-kinase pour la mémorisation des informations perceptives générant du plaisir, et enfin la voie de signalisation de la dopamine qui transforme le plaisir en désir et génère une activation spontanée et soutenue du cortex frontal).

Ce schéma multi-échelle permet de faire un lien entre les interventions thérapeutiques de Marie-Christine, qui ont une vocation très générale dans les TED, et les résultats obtenus sur les déficits moléculaires et génétiques dans les TED :

- *adapter le flux perceptif pour le rendre prédictif et interprétable*, par l'amplification des expressions du visage et le mamanaïs, qui permet de compenser le déficit de régulation adaptative au niveau synaptique dans l'anneau temporel de la reconnaissance
- *rendre permanente la facilitation des flux perceptifs des expressions faciales et vocales* en générant des activations de plaisir chez le bébé, qui produisent une plasticité synaptique qui va rendre permanente la facilitation du traitement des flux perceptifs ;
- *faciliter le déblocage du langage* en jouant avec l'enfant et en lui parlant, en relation avec sa vie affective et les jouets qu'il a pu utiliser avec des parents actuellement absents, pour activer les régions frontales de façon soutenue à la fois par le désir et l'absence.

Ces trois stratégies développées par Marie Christine sont à la fois efficaces pour aider l'enfant à interagir de façon plus ouverte avec sa maman, et de façon continue, et en même temps nous montrons qu'elles sont interprétables en terme neuronal et moléculaire, en phase avec les résultats obtenus en génétique et en imagerie cérébrale des TED.