

Plasticité cérébrale : régénération ? réparation ? réorganisation ? ou compensation ? Que savons-nous aujourd'hui ?

Brain plasticity: Regeneration? Repair? Reorganization? or Compensation? What do we know to date?

NPOCHINTO MOUMENI Ibrahim, MK, PhD

Gérontologue, Biologiste du vieillissement ; rééducation neurolocomoteur et ostéoarticulaire.

Doctorant 3^{ème} année Neurosciences : Mouvement, Motricité & Cognition

Laboratoire Analyse et Restauration du Mouvement, service de rééducation neurolocomoteur et ostéoarticulaires, Hôpitaux Universitaires HENRI-MONDOR EA 7377 BIOTN, Université Paris-Est

Créteil 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex Tél. 0619282192.

01-49-81-49-42. moumeniibrahim@yahoo.fr

Résumé

À la suite d'une lésion cérébrale, le tissu nerveux n'a qu'une capacité limitée de se modifier, se renouveler et se réparer. À la différence de nombreux autres organes, le système nerveux humain ne produit pas de grandes quantités de nouveaux neurones, néanmoins un certain degré d'adaptation du système nerveux est possible. Le modeste potentiel de récupération observé après lésion cérébrale, s'il y a récupération, est attribué à la « réorganisation » des fonctions utilisant les circuits sains restant plutôt qu'à la réparation du tissu lésé. On observe **trois** types d'ajustement cellulaire après lésion. Le premier, et le plus efficace, est la réorganisation fonctionnelle des neurones et des circuits qui ont survécu durant avec une repousse des axones qui rétablissent les synapses. Le deuxième type de réparation, beaucoup plus limité est la gemination locale ou l'extension plus longue des axones et des dendrites au sein des lésions traumatiques. Les principaux obstacles à cette gemination sont la cicatrice gliale et la mort des neurones endommagés (déprivation trophique, stress, cytokines libérées) pendant la période inflammatoire. Le dernier est la génération (régénération). Une telle neurogénèse chez l'adulte se produit rarement et ses mécanismes sont très controversés.

Mots-clés : accidents vasculaire cérébraux ; plasticité cérébrale ; plasticité maladaptative ; réorganisation cérébrale ; Neuroréhabilitation.

Summary

Following brain injury, the nerve tissue has only a limited ability to modify, renew, and repair itself. Unlike many other organs, the human nervous system does not produce large amounts of new neurons, but a certain degree of adaptation of the nervous system is possible. The modest recovery potential, if any, observed after brain injury is attributed to the "reorganization" of functions, using the remaining undamaged circuits rather than repairing the injured tissue. There are 3 types of cell adjustment after injury. The first, and the most effective, is the functional reorganization of neurons and circuits that have survived during and following brain damage, where a regrowth of axons that restore the synapses is observed. The second, a much more limited type of repair is local gemination, or the extension of axons and dendrites at site of the traumatic lesion. The main obstacles to this gemination are glial scarring and death of neurons damaged by trophic bypass, stress, or cytokines released during the inflammatory period. The third is (re)generation. Neurogenesis of this sort in adults rarely occurs and its mechanisms are highly controversial.

Keywords: stroke; brain plasticity; maladaptive plasticity; brain reorganization; neurorehabilitation.

Parfois nommée « attaque cérébrale », les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la survenue brutale d'un déficit neurologique en rapport avec une lésion du système nerveux central (SNC). Les AVC sont la première cause de handicap moteur acquis de l'adulte [1]. L'étude de cohorte de Copenhague a permis d'objectiver l'amélioration des déficiences motrices au cours des six premiers mois post AVC, ainsi que sa chronologie. Elle permet d'entrevoir que le tableau post-lésionnel immédiat n'est pas définitif d'une part, et que le cerveau d'un sujet adulte est susceptible de se modifier par l'influence du comportement sur les neurones d'autre part [2,3]. Cette modification constatée, appelée plasticité cérébrale ou neuroplasticité, peut être définie comme l'ensemble des processus visant à développer, modifier ou constituer des connexions, en conformité avec le modèle fixé génétiquement pour chaque espèce. Il s'agit d'une capacité du cerveau en particulier des grands primates, visant à se modifier par l'expérience. Ainsi, le cerveau doit être considéré comme un système dynamique en perpétuelle reconfiguration par l'expérience. Ces phénomènes de plasticité cérébrale peuvent être observés au cours de trois situations différentes chez l'homme : lors du développement du système nerveux (plasticité développementale), lors d'une lésion cérébrale du SNC (plasticité induite par la lésion elle-même), et lors de la modification des comportements (dépendant du réentraînement (plasticité positive) ou de l'immobilisation (plasticité maladaptative)) (figure 1). Le SNC ne doit donc pas être vu comme une structure figée ou stable, mais comme faisant l'objet de phénomènes de plasticité. Au regard de ces informations, on constate que la plasticité est une composante importante du fonctionnement du SNC, mise en jeu de manière continue lors des retours d'informations sensorielles, et de la planification à la modification d'actes moteurs du processus cognitif complexe [4,5]. Au regard de ces différentes modifications cérébrales, en clinique, nous observons des récupérations parfois spontanées (et totale) chez certains patients, des récupérations incomplètes chez d'autres [2,3], ou encore une perte évolutive des fonctions motrice induite par une plasticité maladaptative/négative [3,4,5].

Les problématiques terminologiques pour décrire ces processus divisent les scientifiques et les cliniciens sur le vocabulaire définissant la récupération fonctionnelle et la modification cérébrale (tissus neuraux) après lésion neurologique : est-ce une régénération neuronale ? une réparation ? une réorganisation ? ou une simple compensation ? Ces multiples points de vue constituent un obstacle potentiel à la communication interdisciplinaire et, surtout à l'information à donner à ces patients fragilisés physiquement et psychologiquement. Cet article essaye de répondre à ces différentes interrogations de manière intrinsèque (physiologique, moléculaire, cellulaire...) et extrinsèque (rééducation, apprentissage et changements comportementaux).

1- Réactions cellulaires et moléculaires aux lésions pendant et après AVC

Après une lésion de SNC (infarctus cérébraux, hémorragies cérébrales ou méningées) commence une série de modifications moléculaires en cascade, et des processus inflammatoires vitaux, tant pour les cellules nerveuses (ischémie, hypoxie, hypo vascularisation, mort neuronale) que pour la personne elle-même (coma, inconscience, etc.).

Deux raisons principales expliquent les différences entre la réussite habituelle de la régénération au niveau périphérique et son succès limité dans le SNC. Tout d'abord, d'après Alvarez et al [6], les atteintes du tissu cérébral ont tendance à déclencher des mécanismes qui entraînent la mort par nécrose, et par apoptose des neurones dont les prolongements ont été sectionnés. En second lieu, les modifications qui surviennent dans les neurones de la région lésée interrompent le système de signalisation qui soutient la croissance au cours du développement embryonnaire du cerveau et des circuits de la moelle épinière. Au lieu de cela, se met en place une combinaison de prolifération et de croissance gliale avec activation de la microglie, dont les fonctions immunitaires entraînent une inflammation locale. Ceci empêche la croissance de l'axone. D'un point de vue clinique ceci explique que les patients commencent à récupérer ou à se mouvoir seulement après cette période dite inflammatoire ou auto-immune, imposée par le cerveau pour protéger les cellules intactes de celles qui sont lésées par l'AVC. Cela passe par des molécules inhibitrices de croissance qui sont apparentées aux facteurs chimiorépulsifs qui influencent le trajet de l'axone durant le développement embryonnaire [6,7].

En l'absence de cicatrices gliales, particulièrement importantes dans les longs faisceaux de fibres du cerveau, on observe une série de modifications à l'emplacement ou à proximité immédiate de la lésion. Il s'agit notamment de la dégénérescence locale de la myéline et d'autres éléments cellulaires, ainsi que de l'élimination des débris par la microglie faisant office de cellules phagocytaires dans le SNC. On constate aussi la production locale de facteurs inhibiteurs par les astrocytes réactifs, l'oligodendrogliose, la microglie et la formation de la cicatrice gliale. Les oligodendrocytes ainsi que d'autres cellules gliales présentent à leur surface ou sécrètent des signaux inhibiteurs qui limitent la croissance des axones. Les récepteurs de ces signaux sont exprimés sur les axones, des neurones néoformés dont les axones d'origine ont été coupés. Les NgR (*Negative growth Regulatory protein*) 1 et 2 sont des récepteurs des protéines membranaires intégrales NogoA. Lingo1 et PirB/LILRB2 sont des récepteurs des protéines MAG associées à la myéline (MAG pour *myelin-associated glycoprotein* et OMgp (*oligodendrocyte myelin glycoprotein*)). Les récepteurs du TNF lient la cytokine inflammatoire TNF- α . Les intégrines se lient à un certain nombre de protéines de la matrice extracellulaire, et deux classes de récepteurs des cytokines lient des cytokines pro- et anti-

inflammatoires libérées par les astrocytes, les oligodendrocytes ou les macrophages présents sur le site de la lésion [5,6,7,8].

Il est fondamental de connaître la raison de ces phénomènes inhibiteurs si l'on veut comprendre pourquoi la régénération ne parvient pas à réussir dans le cerveau. L'une des différences les plus frappantes entre les conséquences des atteintes des neurones centraux, et celles des neurones périphériques est l'ampleur de la mort neuronale, quand le cerveau est directement touché. Dans le SNC, la mort des neurones survient quelle que soit la nature de l'atteinte (traumatique, hypoxique ou dégénérative). C'est dans les cas d'hypoxies dues à une occlusion vasculaire locale qu'elle a été la plus étudiée. Dans de tels cas, la perte commence rapidement dans la région hypoxique et se poursuit sur une période prolongée, éliminant souvent la plupart ou la totalité des neurones locaux. Lorsqu'une telle perte cellulaire s'est produite, l'activation de la caspas-3, une enzyme qui, lorsqu'elle est activée, entraîne la mort de la cellule par apoptose. Ce mécanisme génétiquement régulé peut être provoqué par la privation de facteur de croissance, par l'hypoxie elle-même, par des dommages de l'ADN (acide désoxyribonucléique), ou par le stress cellulaire (phosphorylation oxydative diminuer dans les mitochondries). La section d'un axone est probablement capable de provoquer (en supprimant la cible) la privation de facteur de croissance qui alimentait le corps cellulaire. Les dommages de l'ADN, et le stress cellulaire (y compris les changements dans le métabolisme oxydatif et les dommages causés par les radicaux libres de l'oxygène qui déclenchent également l'apoptose), ont été aussi évoqués dans certaines maladies neurodégénératives [7,8,9].

En plus de l'apoptose, l'autophagie est aussi apparue comme une réponse intermédiaire au stress cellulaire qui peut soit prévenir, soit conduire au final à une dégénérescence neuronale. Les réponses autophagiques agissent normalement pour diriger le contenu cellulaire vers la dégradation lysosomale. Lorsque les neurones ou d'autres cellules sont soumis à un stress métabolique transitoire dû à l'hypoxie ou à d'autres fluctuations bioénergétiques, la voie autophagique modifie l'activation pour répondre aux exigences métaboliques, et les rapproche le plus possible d'un état qui ne déclenche pas l'apoptose. Les perturbations de l'autophagie sont aussi impliquées dans un grand nombre de maladies neurodégénératives. Elles peuvent aussi améliorer la survie neuronale face aux lésions aiguës du SNC et à l'activité neuro inflammatoire qui en découle. L'une des sources principales du stress cellulaire est l'excès de stimulation glutamatergique provoquée par des bouffées d'activations anormales consécutives à des atteintes cérébrales localisées. Cette hyperstimulation peut également provenir de l'activité paroxystique de foyers épileptogènes. Cette activité excessive et ses conséquences sont désignées sous le nom d'excitotoxicité et si l'on n'arrive

pas à les contrôler, elles peuvent entraîner la mort des neurones dans les minutes qui suivent [7,9,10,11,12].

Après une lésion cérébrale, des quantités excessives de neurotransmetteurs sont libérées, cette augmentation de la signalisation modifie l'efficacité des molécules anti-apoptotique de la famille Bcl-2 (protéines contribuant à la mort cellulaire programmée ou à l'apoptose) qui s'opposent normalement aux altérations des fonctions mitochondriales induite par le stress oxydatif. La diminution de l'activité Bcl-2 permet la libération du cytochrome-c par les mitochondries. Une fois dans le cytoplasme, le cytochrome-c facilite le clivage de la caspase-3, ce qui active cet enzyme. La caspase-3 activée, peut alors provoquer la fragmentation de l'ADN nucléaire, ainsi que les modifications de la membrane et du cytosquelette et, pour finir, la mort cellulaire. L'un des facteurs prépondérants qui détermine les lésions à long terme du tissu nerveux adulte est donc le degré de l'activation de l'apoptose cellulaire, soit directement (suite à des lésions cellulaires), soit indirectement (excitotoxicité provoquée par la réponse auto-immune excessive) [11,12,13,14].

2- Formation de la cicatrice gliale : effet protecteur et inhibiteur dans le SNC après un AVC

Comme le laisse penser les phénomènes cellulaires survenant dans le système nerveux périphérique, les cellules gliales qui se trouvent à l'endroit de la lésion contribuent au processus dégénératif et régénératif consécutifs à l'atteinte cérébrale. Cependant, la glie centrale ne présente pas la même réponse aux lésions que les cellules de Schwann. En effet, les lésions cérébrales induisent des réponses provenant des trois catégories de glie : les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie qui, s'opposent à la repousse neuronale [7,11,12]. De telles cellules, qui forment ce que les neurobiologistes appellent la glie active semblent moins sensibles aux stimulations qui résultent de l'apoptose neuronale post-lésionnelle. Ainsi, la croissance locale et les modifications parmi les cellules gliales se poursuivent pendant que les neurones voisins meurent [6,7,11]. La plupart des lésions cérébrales causent une prolifération locale limitée des précurseurs gliaux normalement quiescents, mais aussi une croissance intense des prolongements des cellules gliales au sein et autour du site de la lésion. Ces réactions provoquent la formation d'une cicatrice gliale (figure 2) avec augmentation de la sécrétion de divers signaux provenant des astrocytes, des oligodendrocytes et de la microglie activée. De plus, les macrophages croissent de façon importante et efflorescente, ce qui accroît la barrière physique que forme la cicatrice gliale [7,13,14].

Les cicatrices gliales sont ainsi considérées comme une barrière majeure à la repousse des axones et des dendrites dans le SNC. Plusieurs molécules inhibitrices, dont la plupart sont liées à la myéline cérébrale, empêchent la croissance des axones dans le SNC. La plupart de ces molécules sont produites par les oligodendrocytes centraux qui participent à la formation des cicatrices gliales. Les composantes protéiques de la myéline cérébrale, produites par les oligodendrocytes, inhibent la croissance des axones et réduisent la capacité des axones à croître sur des substrats enrichis en glycoprotéine (MAG) associée à la myéline. Cette observation constitue une énigme puisque les glycoprotéines associées la myéline (MAG) sont également produites par les cellules de Schwann mais n'empêchent pas la régénération périphérique. Plusieurs récepteurs transmembranaires exprimés par les axones lésés du SNC interagissent également avec les protéines de la myéline, y compris les protéines MAG, ainsi qu'avec des signaux sécrétés dans la MEC, tels que des cytokines comme le TNF (*tumor necrosis factor*) [9,10,15].

C'est au niveau du neuropile locale (zone du tissu nerveux qui se trouve au sein de la substance grise du SNC, entre les corps cellulaires des neurones) que s'enchevêtrent les axones (prolongement des neurones qui conduit le signal électrique du corps cellulaire vers les synapses y compris celui du système nerveux périphérique (SNP)). La transmission du signal échoue généralement dans le SNC lésé, sauf sur de courtes distances, très probablement à cause de la croissance excessive des cellules gliales et de la production de signaux qui empêchent la croissance neuronale. Une des raisons possibles de la croissance gliales excessive est l'équilibre délicat entre la clairance des tissus endommagé par le système immunitaire et le maintien d'un petit nombre de neurones. Les lésions du tissu cérébral provoquent une réaction inflammatoire locale qui favorise la croissance gliale plutôt que neuronale. Cette croissance gliale isole les tissus intacts environnants des dommages causés par l'inflammation. Les neurones sont alors neutralisés par les cellules gliales, ce qui se manifeste par des signes d'atteintes motrices sévères la première semaine post-AVC. De plus, la perte de soutien trophique aux axones et aux dendrites endommagés - due à l'inaccessibilité des cibles masquées par prolifération gliale -, ainsi que l'action des cytokines inflammatoires (produites par les macrophages et autres cellules immunitaires en réponse aux lésions tissulaires), peuvent inhiber la réactivation de la régénération cellulaire (dendrites et axones) et la formation des synapses [7,13,16]. La cicatrice gliale a donc pour rôle protecteur d'isoler le tissu lésé du tissu sain et d'établir une barrière physique et chimique pour protéger le reste du système nerveux. L'isolement de la lésion a pour conséquence inhibitrice, que la régénération des axones est perturbée. La cicatrice fait barrage y compris aux axones qui souhaitent la traverser. C'est à la fois un obstacle physique, mais aussi un obstacle chimique, parce que la cicatrice émet des substances qui repoussent les axones en croissance.

D'autres processus font aussi obstacle à la régénération : l'environnement glial est pauvre en facteurs de croissance, neurotrophines et autres molécules qui induisent la régénération. Mais la principale barrière est clairement la cicatrice gliale [16,17,18,19].

3- Activation immunitaire et inflammation à la suite d'un AVC

L'un des processus les plus importants de la dégénérescence neuronale du SNC est peut-être la réponse immunitaire spécifique déclenchée par les cellules gliales avant, pendant et après la formation d'une cicatrice gliale en cas de lésion. Dans certains cas, la réponse immunitaire et inflammatoire est renforcée par d'autres cellules de la lignée monocyttaire, en raison d'une atteinte de la barrière hémato-encéphalique qui empêche normalement la plupart des molécules, et des cellules immunitaires de pénétrer dans le cerveau. Les lésions de cette barrière permettent l'invasion des neutrophiles et des monocytes, l'activation de la microglie, ainsi que des astrocytes et finalement le passage des lymphocytes T et B. Cette réponse inflammatoire est déclenchée par la libération de protéines associées aux dommages : contenu des neurones lysés, des enzymes mitochondriales et des intermédiaires de signalisation non protéique tels que les espèces réactives d'oxygène, et les ligands purinergiques. Ces protéines déclenchent une cascade de réponses cellulaires qui provoquent la sécrétion de cytokine pro-inflammatoire, dont les cytokines qui attirent les neutrophiles et d'autres monocytes. Les cytokines qui jouent aussi un rôle dans la maturation des lymphocytes T et B et surtout l'interleukine-1 (IL-1), une cytokine pro-inflammatoire qui module l'expression de plusieurs médiateurs immunitaires qui augmentent l'état inflammatoire. Le résultat final de cette réponse neuro-inflammatoire est une cicatrification gliale qui encapsule le site de l'inflammation, et forme une barrière protectrice pour le tissu cérébral sain adjacent. Puisque les médiateurs inflammatoires sont la cible de nombreux médicaments, l'état inflammatoire pourrait potentiellement être contrôlé pour minimiser les dommages additionnels et améliorer l'efficacité de la réparation après une lésion cérébrale [7,16,17,18,19].

Il est depuis longtemps clair que la réparation du tissu nerveux est autrement plus difficile que la régénération du foie. En outre, il est devenu évident que les déficits comportementaux consécutifs à des traumatismes cérébraux qui s'accompagnent de lésions localisées, demeurent visibles pendant des années et laissent supposer qu'il n'y a guère de réparation du tissu endommagé [7,11,14]. Chez ces patients, la région lésée se caractérise soit par un kyste rempli de liquide, soit par un tissu cicatriciel qui ne présente pas l'aspect histologique des régions voisines où le cerveau est intact. On

peut en conclure que les changements adaptatifs des fonctions cérébrales ne reflètent pas un remplacement global ou une réorganisation générale des composantes cellulaires de cerveau lésé. Presque toutes les études actuelles sur la récupération fonctionnelle indiquent clairement que l'amélioration observée chez certains patients à la suite d'une lésion cérébrale est attribuable principalement à la réorganisation des circuits intacts plutôt qu'à la repousse, au remplacement ou à la réparation des neurones endommagés [5,7,8,20,21,22].

4- Croissance des axones et neurogénèse après AVC

Une conséquence de la cicatrice gliale est d'empêcher l'axone de croître au-delà de l'endroit lésé (figure 2). Jusqu'à présent, les raisons de la formation de cette barrière ne sont pas claires. Outre l'obstacle physique évident qu'ils constituent, les astrocytes de la cicatrice gliale produisent diverses molécules susceptibles d'inhiber la croissance de l'axone. On trouve parmi elles la sémaphorine 3A (qui cause la déformation du cône de croissance et la rétraction des axones), plusieurs éphrines et slits. Les récepteurs de ces diverses molécules font l'objet d'une régulation positive au niveau des cônes de croissance des axones qui approchent de la cicatrice gliale. Il s'ensuit des déformations localisées de l'axone dans le sens de la croissance et les axones se détournent de la cicatrice gliale. Au total, la réaction du tissu cérébral à une lésion focale est dominée par la prolifération et l'hypertrophie des cellule gliales ainsi que par des molécules chimiorépulsives ou inhibitrices de la croissance qui sont dominantes dans la réaction tissulaire aux lésions cérébrales focales [16,17,18,19].

La plasticité synaptique est la principale brique de la plasticité cérébrale, elle représente la capacité des synapses à moduler la force de la transmission en fonction des caractéristiques de l'activité de leurs éléments pré- et post-synaptiques. Elle sous-tend la majeure partie des réorganisations neuronales à long-terme mises en jeu dans la plasticité cérébrale. Tout comme le cerveau dans son ensemble, la synapse doit être considérée comme une structure dynamique douée de propriété plastique et pas comme un simple pont chimique. La plasticité synaptique est un phénomène très bien étudié in vitro, mais dont les caractéristiques in vivo restent en partie méconnues. Elle est classiquement divisée en plasticité synaptique à court-terme et à long-terme. La plasticité synaptique à long-terme entraîne un renforcement (potentialisation à long-terme, PLT) ou un affaiblissement (dépression à long-terme, DLT) durable de la connectivité interneuronale (de plus de 30 minutes à plusieurs années) [17,22,23]. C'est un phénomène bien démontré dans le processus de mémorisation

et les apprentissages moteurs où il est associé à un renforcement des connections horizontales du cortex moteur primaire (M1). Elle repose sur le postulat de Hebb [24], qui stipule que « *les connexions entre deux neurones sont renforcées lorsqu'ils ont une activité synchrone, et affaiblies dans le cas contraire* ». Sur le plan physiologique, elle implique principalement une modulation de l'activité, puis de l'expression des récepteurs au NMDA (récepteurs principalement postsynaptiques responsables de la phase lente des potentiels excitateurs (PPSE) ; ils sont considérés comme des détecteurs de coïncidence lors des phénomènes de sommation des potentiels post-synaptiques) dépendant des flux calciques dans l'élément post-synaptique. Ceci explique la sensibilité de la plasticité cérébrale aux traitements psychotropes. La connectivité interneuronale n'implique pas uniquement les neurones et la synapse elle-même, le rôle de la glie (principalement des astrocytes, mais aussi des oligodendrocytes) et du milieu intercellulaire dans la régulation de l'excitabilité neurale, de l'activité synaptique et donc de la plasticité synaptique est de plus en plus démontrée [7,9,24,25,26].

5- Modifications morphologiques, chimiques et fonctionnelles

Les neurones s'organisent en réseaux complexes qui s'entremêlent donnant des possibilités de circuits nerveux variés. Au cours de l'ontogenèse, il y a initialement une surabondance de synapses ce qui nuit à l'efficacité du système et les synapses « inutiles » devront alors être éliminées [7,17]. La régression d'un diaschisis [27] correspond à la suppression d'influences inhibitrices consécutives à la lésion cérébrale. En effet une lésion cérébrale peut entraîner des effets excitateurs et des effets inhibiteurs qui vont interrompre les fonctions de certaines régions distantes du site lésionnel initial (diaschisis). La récupération de la fonction est alors liée à la restauration d'une activité normale de la région concernée par le diaschisis. Au début, les modifications anatomiques et biochimiques, lorsque le SNC est perturbé de façon accidentelle ou pathologique, concernent la réaction gliale (hypertrophie, régression des prolongements, prolifération), les bourgeonnements homotypique ou hétérotypique, et la néosynaptogenèse. On peut avoir des déséquilibres importants et durables, modifiants, entre autres, la balance entre excitation et inhibition nerveuse qui est à l'origine de l'hyper ou de l'hyposensibilité de l'élément post-synaptique. Les mécanismes conduisant à la restauration fonctionnelle du système témoignent de l'existence d'une plasticité post-traumatique dite « réactionnelle » [5,7,10].

Peu de questions des neurosciences modernes ont soulevé des débats aussi nombreux et aussi confus que la capacité du SNC adulte à produire de nouveaux neurones, en cas d'atteintes aiguës ou dégénératives du tissu nerveux. Il n'existait aucune méthode fiable pour déterminer l'étendue de la prolifération cellulaire et de l'activité mitotique dans le cerveau mature jusqu'à l'apparition des techniques permettant de dater la naissance des neurones. D'après Wieloch et Nikolic [28] et Song et al [29] Ces approches utilisent l'analogue de la thymidine, un nucléotide spécifique de l'ADN. Lorsqu'une cellule se divise en présence de tels analogues, comme la thymidine radioactive marquée (thymidine-tritiée) ou la Bromodexocytidine (BrdU) et, d'autres analogues de l'uracile, l'analogue est intégré dans l'ADN nucléaire. Si la division est une division terminale ou celle d'une cellule souche à division lente, l'ADN nucléaire sera fortement marqué et détectable par autoradiographie (thymidine-tritiée) ou immunohistochimie (BrdU). En effet, la neurogénèse qui se produit dans l'épithélium olfactif périphérique de tous les mammifères est restée le seul exemple incontesté pendant des décennies. De plus, notre expérience clinique, confortée par les études sur les animaux porteurs de lésions cérébrales, principalement des mammifères, ne nous permet pas d'envisager que le cerveau adulte ait la capacité de régénérer des cellules nerveuses fonctionnelles [6,8,11,21,30,31]. Et encore, il est clair que les neurones différenciés qui existent ne se différencient pas et ne se divisent pas. En revanche, il existe dans le cerveau adulte de différentes espèces, y compris l'espèce humaine, des emplacements particuliers où subsistent des cellules souches neurales. Ces cellules souches neurales du système nerveux embryonnaire peuvent produire toutes les catégories de cellules du tissu nerveux, à savoir des neurones, des astrocytes, des oligodendrocytes, ainsi que d'autres cellules souches neurales [21,30,31].

Les neurones cérébraux ont longtemps été considérés comme des cellules incapables de se renouveler. Ce postulat est battu en brèche depuis près de 10 ans avec la découverte chez l'homme sain de capacités de neurogénèse et d'intégration de néoneurones au sein de réseaux fonctionnels [28,29,32,33,34,35]. Ces capacités sont particulièrement présentes au niveau de l'hippocampe où elles entrent en jeu dans l'amélioration des capacités de mémorisation. Mais aussi au niveau du bulbe olfactif, du gyrus dentelé et en périphérie des ventricules latéraux [36,37,38,39]. La mobilisation et la stimulation d'une différenciation de cellules souches endogènes ou leur apport *in situ* semblent être une approche thérapeutique d'avenir dans les maladies neurodégénératives ou après une lésion cérébrale acquise, mais qui se heurte encore chez l'homme à de nombreuses difficultés. Ces limites font que la neurogénèse reste à l'heure actuelle un moyen secondaire de plasticité cérébrale. À côté de la formation de nouveaux neurones, l'enrichissement des prolongements des neurones existants est l'autre moyen de modifier structurellement un réseau [4,5,28,29,33]. On ne sait pas encore si ces

exemples limités de neurogénèse jouent un rôle normal dans le fonctionnement du cerveau adulte post lésion.

6-Neurogenèse adulte, cellules souches et réparation cérébrale chez l'homme

Chez l'homme bien que la capacité de remplacement des neurones chez un adulte soit limitée, elle a paru utilisable moyennant des conditions appropriées pour réparer un cerveau endommagé. La zone sous-ventriculaire tout entière offre un environnement favorable aux cellules souches neurales. Mais il n'y a, pour l'instant, aucun indice de neurogénèse adulte dans le cerveau humain, *en dehors de l'hippocampe*. La coulée migratoire rostrale n'existe pas chez l'humain, ce qui suggère que la neurogénèse dans la zone sous-ventriculaire (ZSV) antérieure ne produit pas de nouveaux neurones qui migrent vers le bulbe olfactif. De plus, toutes les observations disponibles suggèrent que, dans le cortex cérébral adulte, il n'y a aucune neurogénèse. Cette observation rend hautement improbable la possibilité d'une réparation par des cellules souches de circuits corticaux endommagés par des traumatismes : AVC, hypoxie ou maladies neurodégénératives. Il a été essayé, chez un nombre relativement faible de patients souffrant de la maladie de Parkinson, des thérapies de remplacement cellulaire mais l'efficacité globale de ces traitements s'est révélée limitée. On ne sait pas très bien dans quelle mesure on peut amener des cellules souches humaines complètement indifférenciées à adopter et à conserver les caractéristiques des neurones dopaminergiques de la substance noire (ou de tout autre type de neurone) ainsi qu'un pattern approprié de connexions synaptiques [6,9,10,11,16].

La plasticité naturelle, induite par le SNC, permet au patient une récupération spontanée dans les trois premiers mois puis régresse pendant les trois mois suivants comme nous le montre l'étude de Copenhague [2,3]. Suivent ensuite des modifications dans des régions cérébrales à distance mais en connexion avec la région lésée pour participer à la réorganisation et à la compensation. Ce concept a été établi par Von Monakow dans les années 1900 [27] : la vicariance est la capacité d'une région cérébrale à assurer la fonction d'une autre. Les démonstrations de ce concept ont été faites plus tard chez le primate (micro stimulations). On constate en effet une réorganisation neurophysiologique répondant aux lésions corticales dans les régions intactes et éloignées : plus la lésion est grande et plus l'impact fonctionnel est considérable, et moins la plasticité sera parfaite. Cette réorganisation est donc dépendante de la taille de la lésion et des modifications plastiques péri lésionnelle. Ces modifications plastiques cérébrales correspondent à des comportements moteurs adaptatifs et donc à la récupération d'une nouvelle fonction motrice non parfaite [40,41,42,43]. Le SNC possède des

caractéristiques structurelles susceptibles de permettre que les fonctions d'une structure détruite soient prises en charge par les structures intactes [27,44,45,46,47,48,49]. Évidemment on ne parlera plus de réparation, ni de régénération, mais plutôt de réorganisation et de compensation [4,5,6,7,27,48,49]. De plus, lors d'une lésion importante, la « *citatrice gliale* » tels que nous l'avons détaillée plus haut est présente après une lésion importante.

Des systèmes redondants sont souvent observés dans les mécanismes de récupération compensatoire. Ainsi, une même fonction est, soit élaborée, soit reçue, soit transmise à la même cellule cible par des structures anatomiquement distinctes [27]. Il en existe de nombreux exemple. La commande motrice corticale pour certains groupes musculaires, est transmise à la fois par le système pyramidal croisé et par le système pyramidal direct. L'équilibre est pris en charge à la fois par les organes vestibulaires, la vision périphérique et la proprioception. Le sens de la position des articulations est assuré par les récepteurs articulaires et par les récepteurs musculaires. A l'état normal, l'un des systèmes jouerait un rôle dominant, exclusif et en cas de destruction ou de lésion, les autres prendraient sa place, démasquant ainsi des potentiels latents à l'état normal. La structuration du SNC en voies redondantes et en systèmes multi-convergeant permet également d'envisager la réorganisation fonctionnelle post lésionnelle : en cas de lésion du système pyramidal croisé, le système pyramidal direct peut prendre le relais. Dans les systèmes multi-convergeant comme par exemple les interneurones propriospinaux, qui transmettent en partie la commande du mouvement volontaire aux motoneurones médullaires, la destruction d'une afférence peut être compensée par les autres [6,7,27,41,43,47,48,49,50].

Quels que soient les mécanismes en jeu dans la réorganisation neuronale, il paraît évident, et la clinique quotidienne avec les patients ayant fait un AVC le confirme, que la sollicitation constante et systématique par le réentraînement intensif, par répétitions sur des tâches précises, est capitale pour ouvrir des voies inhibées, reconstruire un circuit interrompu, exciter les synapses, stabiliser les nouveaux circuits, de définir et mobiliser un nouvel ensemble neuronal après une lésion cérébrale [4,5,27,50,51] (figures 3).

La récupération même partielle des fonctionnalités du système nerveux central après lésion a toujours intrigué les neurophysiologistes et les neurobiologistes. En effet, chez l'homme comme chez tous les mammifères, les cellules nerveuses ne sont plus susceptibles de duplication, ce qui implique que les cellules nerveuses détruites par lésion ne sont pas remplacées par le développement de nouvelles cellules comme cela se produit au niveau d'autres organes. Les travaux Wall et al [52,53] ont mis en évidence, au niveau des troncs nerveux périphériques, qu'un axone sectionné dégénérait puis pouvait ensuite se régénérer sous certaines conditions. Mais, toutes les expériences effectuées

pour mettre en évidence une repousse axonale au niveau des axones du SNC se sont soldés par des échecs [54,55,56].

La spécialisation des aires corticales déjà mise en évidence chez les singes en 1901 par Sherrington [57], et étudiée chez l'homme à partir de 1950, en particulier par Penfield et Boldrey [58], n'a fait que rendre plus complexe l'interprétation des récupérations post lésionnelles, car cette spécialisation des aires corticales réduisait les possibilités de suppléance d'une aire détruite par une aire intacte. L'ensemble de ces données a conduit certains auteurs comme Von Monakow [27], ou Brown-Séquard [59], à considérer que les récupérations observées après lésion du SNC étaient essentiellement dues à la dissipation progressive d'influences inhibitrices, induites par la lésion et non des remaniements post lésionnels du tissu cérébral intact [4,7,8,27]. L'existence des phénomènes inhibiteurs liés au traumatisme est indéniable, et même irréfutable : on observe des facteurs métaboliques, œdèmes, perturbation de la vascularisation locale, etc. et leur dissipation progressive contribue par elle-même à la récupération en l'absence de tout remaniement du système nerveux intact. Mais les processus permettant la récupération fonctionnelle après lésion du SNC ne se limitent très vraisemblablement pas uniquement à la dissipation de ces phénomènes d'inhibitions [27,45,50,60,61,62]. En effet, depuis une vingtaine d'années, des expériences effectuées chez l'animal et l'homme utilisant tout à la fois des techniques histologique (immunofluorescence) et des techniques neurophysiologiques, ont permis de mettre en évidence d'une part, que l'organisation fine du SNC permettrait une réorganisation fonctionnelle en utilisant les possibilités de vicariance des structures intacts (voies redondantes, systèmes **multiconvergeants**) et d'autre part, qu'il existait des phénomènes de repousse axonale, de bourgeonnement collatéral après lésion au niveau du SNC. Si des repousses de neurones ont été observées chez les vertébrés inférieurs ou même dans le système nerveux périphérique de mammifères, aucune repousse de neurone significative n'a été observée dans le SNC chez les mammifères, du moins jusqu'à ce jour.

Il est bien connu chez l'homme que la récupération de la commande motrice après lésion corticale ou capsulaire est de meilleure qualité au niveau des muscles proximaux, qu'au niveau des muscles distaux. Chez le singe, la section pyramidale bulbaire entraîne une perte définitive des mouvements fins et précis des doigts mais est compatible avec la récupération de la marche ou de l'atteinte des objets. Les études histologiques ont montré que si les motoneurones des régions médianes et de la moelle reçoivent non seulement des afférences en provenance de l'hémisphère controlatéral, mais également des afférences provenant de l'hémisphère ipsilatéral par la voie pyramidale directe, les motoneurones des groupes les plus latéraux, ceux qui sont responsable de l'activation des muscles de la main et des doigts, ne reçoivent quant à eux leurs afférences supraspinales que de l'hémisphère

controlatéral. La récupération de la commande au niveau des muscles proximaux pourrait donc, au moins en partie s'expliquer par le caractère « *redondant* » de leur système de commande corticale, en particulier par leur présentation bi-hémisphérique. Il s'agit là chez l'homme d'un premier exemple de démasquage d'un système latent : normalement le système pyramidal direct ne contribuerait pas, ou peu à la commande motrice, puisque la stimulation magnétique ipsilatérale transcrânienne est inefficace [29,49,51,63,64,65,66].

Lorsque l'hémisphère controlatéral est lésé, la stimulation corticale ipsilatérale devient efficace, le faisceau pyramidal direct prendrait en charge la commande motrice essentiellement effectuée antérieurement par le cortex controlatéral. L'activité neuronale interne ou déclenchée par l'environnement/entraînement, a une influence sur les connexions synaptiques. L'activité/l'entraînement d'une personne crée de nouvelles connexions. Il y a stabilisation des connexions existantes qui fonctionnent et dépression de celles non ou peu utilisées. Cela entraîne une plasticité neuronale permettant une adaptation à l'environnement (apprentissage de conduite par exemple). Cette plasticité a une influence sur son phénotype. On peut parler de plasticité structurale (la structure nerveuse est modifiée) et de plasticité fonctionnelle (le fonctionnement et les fonctions disponibles sont modifiés) [27,50,51,54,67,68]. Deux composantes distinctes sont impliquées au cours de la récupération d'un déficit après une lésion cérébrale : la récupération vraie et la compensation. La récupération vraie implique l'existence de capacités neuronales de vicariance (capacité à assumer la fonction d'autres neurones devenus déficients), la compensation consiste à exécuter différemment une fonction pour parvenir au même résultat fonctionnel. Si on prend l'exemple d'un déficit moteur, la récupération vraie est le résultat de l'implication de régions cérébrales non lésées capables d'être recrutées pour générer des commandes des mêmes muscles que ceux utilisés avant la lésion cérébrale. Il peut s'agir de régions cérébrales adjacentes à celles de la lésion, ou d'autres ipsilatérales et/ou controlatérales. Cela nécessite l'existence de capacités de vicariance des aires corticales motrices (c'est-à-dire que les neurones dévolus au contrôle de l'épaule puissent se différencier et assurer le contrôle de la main) et qu'il existe des connexions préexistantes permettant cette réorganisation. La compensation repose aussi sur l'utilisation de muscles alternatifs pour accomplir le mouvement, en échange d'une dépense élevée d'énergie [4,27,28,29,45,47,48].

7-Ce que l'on observe en rééducation

Notre pratique clinique nous montre que la rééducation permet de stimuler et guider cette plasticité si la prise en charge est engagée rapidement avec des techniques spécifiques (tableau 1). Cependant, la question du bon moment pour débiter la rééducation active n'est toujours pas résolue. La tendance actuelle est de débiter très précocement la kinésithérapie dès le lendemain de l'AVC, toutefois le contenu même de cette rééducation précoce reste à définir. Dans notre activité quotidienne, en phase aiguë (J1), nous nous appuyons sur un consensus professionnel qui reconnaît l'importance d'un travail de prévention des complications qui peuvent apparaître précocement : complication orthopédique par rétraction musculaire sur une spasticité précoce, encombrement bronchique par troubles de la déglutition et hypoventilation liés au décubitus et à l'atteinte neurologique, thrombose veineuses profondes et constipation notamment. De ce fait, une rééducation par mobilisation passive des membres, et active sur le plan respiratoire est clairement nécessaire dès les premiers instants [50,66,67]. Celle-ci est bien tolérée et le bénéfice est également d'ordre psychologique. Dès J10, s'il n'existe pas de contre-indication (à l'instar de la verticalisation et autres...), nous initions le travail actif de manière évolutive en fonction du patient, de l'âge et de l'observation clinique du jour. L'intensité de la rééducation est nécessaire pour pouvoir guider au mieux la plasticité, exciter les synapses, et voire recréer les cartes corticales. L'intensité comprend deux paramètres : « *durée et difficulté* ». La durée quotidienne ou hebdomadaire doit être suffisamment longue pour permettre d'observer des résultats significatifs, tant fonctionnellement que sur l'imagerie médicale. Par exemple, nos patients effectuent dès J21, en plus des séances d'autorééducation à domicile, 4 à 5 heures de rééducation par semaine avec nous, et notre travail est ciblé sur les muscles antagonistes (étirement actif et évolutif en dynamique associés au mouvement maximum excentrique sans assistance, jusqu'à la fatigue du/ou des groupes musculaires entraînés). Outre la durée d'exercice, la difficulté intrinsèque de ceux-ci est également nécessaire. Nous observons de réels progrès en clinique lorsque nous exigeons un peu plus que les capacités du patient à l'instant donné. Un exemple de difficulté pour un patient ayant fait un AVC varie en fonction de son niveau de lésion : l'atteinte par contraction excentrique de la main vers la poignée de la porte, puis l'interrupteur, et en fonction du niveau et de l'évolution, le mouvement maximal du patient peut être sollicité si les deux précédentes cibles sont atteintes. Ou encore, une étiquette collée au mur que le patient doit atteindre en utilisant 80 à 100 % de ses forces par contraction excentrique maximale (si l'atteinte neurologique n'est pas massive et s'il a des possibilités d'extension du membre, aussi minimes soient-elles).

Mais l'excès de difficultés est évidemment délétère avant J21, donc nous ajustons en fonction de la clinique du jour, le juste milieu entre défi nécessaire, équilibre et risque de surdosage. Certains travaux expérimentaux chez l'animal montrent que l'excès d'exercice physique précoce après un

AVC est délétère pour la zone de pénombre ischémique, et pourrait accentuer les lésions cérébrales en entraînant notamment un phénomène de vol vasculaire [4,27,28,29,50]. L'exercice physique est donc nécessaire, mais s'il est intense trop tôt (le glutamate c'est bien, mais l'excès de stimulation glutamatergique c'est délétère) il devient alors excitotoxique.

Les progrès fonctionnels ne sont réellement acquis que par un travail, un entraînement spécifique de chaque action à récupérer, marcher, gravir les escaliers. Nous observons aussi que les gains obtenus dans une tâche ne sont que peu bénéfiques pour la réalisation d'une autre tâche. Ainsi, les composantes de la rééducation après un AVC sont aujourd'hui : *intensité dosée dans la durée et dans la difficulté, variété des tâches et répétition par l'apprentissage*. Ceci passe par un programme de rééducation qui doit être personnalisé, en fonction des objectifs afin de stimuler la plasticité et la guider. Autre constat observé chez les patients dont l'imagerie montre une amputation de certaines zones corticales ne permettant pas normalement d'effectuer certaines tâches précises : après un entraînement précis, à effectuer les tâches déficientes, les patients parviennent à accomplir les mouvements dédiés à cette zone perdue. Ce qui confirme le phénomène de compensation péri-lésionnel induit par le réentraînement, et non pas une récupération au niveau de la lésion, puisque généralement ces patients sont déjà à plus d'un an post AVC. La plasticité induite par le comportement (entraînement continu) dure toute la vie et peut évoluer à tout âge (et même des années après la lésion cérébrale) en fonction de la motivation, de la fréquence et du niveau d'effort fournis à chaque séance d'entraînement ou de rééducation (figure 4).

De ce fait, une autorééducation doit être initiée avant le retour du patient à domicile, afin de permettre non seulement une occupation qui a un effet psychologique non négligeable, mais aussi d'accroître les périodes d'efforts pour maximiser soit la plasticité, soit la compensation. Les autres facteurs de récupération sont les caractéristiques lésionnelles : de manière générale, l'étendue (plus une lésion cérébrale est étendue, moins grande est la récupération fonctionnelle), la localisation (les lésions corticales, unilatérales et focales ont un meilleur pronostic de récupération que les lésions sous-corticales, bilatérales, et multiples) la nature de la lésion, ainsi que l'état du parenchyme cérébral de l'hémisphère lésé et de l'hémisphère sain influencent la récupération. Pour la récupération motrice après AVC, on peut également citer l'intégrité du faisceau pyramidal, évaluée en IRM de diffusion avec tractographie, le degré de récupération d'une motricité distale volontaire, et l'obtention à un stade précoce d'une réponse positive à la stimulation magnétique transcrânienne du cortex moteur [69,70,71,72,73].

Conclusion

La capacité de régénération dans le SNC se heurte à au moins quatre barrières. La première est la mort des neurones qui résulte souvent des conséquences d'une lésion locale du tissu cérébral ; la deuxième est l'inhibition qu'exercent plusieurs catégories de cellules, particulièrement les cellules gliales, et qui empêche la croissance de l'axone ; la troisième est due aux cellules souches neurales (cellules capable de donner toutes les catégories et populations cellulaires du tissu nerveux et qui, bien que présentent dans le cerveau adulte, ont, pour la plupart, des capacités limitées de division, de migration et de différenciation) ; la quatrième opposition à cette régénération est la réponse immunitaire dans le système nerveux, médiée par la microglie, les astrocytes et les oligodendrocytes, qui libèrent des cytokines qui bloquent elles aussi la régénération complète. Néanmoins, chez certaines espèces de vertébrés, ces obstacles sont contournés par des mécanismes spécifiques, non universel à tous. Les travaux menés pour comprendre ces exceptions sont à la base des recherches sur de possibles thérapies de réparation du cerveau après un traumatisme, une hypoxie, une ischémie, un AVC ou lors des pathologies dégénératives. Il en ressort que beaucoup d'organes ont d'importantes capacités de réparations ou de régénérations. Les cellules épithéliales de l'épiderme et de la paroi intestinale s'éliminent et sont remplacées en permanence, de même que les hématies. Les fractures osseuses se consolident et les plaies guérissent. Des transplantations chirurgicales ont montré que le foie adulte a des capacités de régénération que l'on ne soupçonnait pas. Le cerveau par contre, et spécialement le cerveau des mammifères, reste réfractaire à ce jour à toute réparation dite « *complète* ».

Dans l'ensemble, s'il y a bien de l'espoir qu'une meilleure connaissance des processus de remplacement continu des neurones dans le cerveau adulte puisse déboucher sur une réparation des lésions cérébrales, le succès est encore loin d'être assuré à ce jour. La question-clé dans tout cela est peut-être de savoir pourquoi la réparation nerveuse périphérique est largement efficace chez les mammifères alors que la réparation centrale échoue. Une hypothèse raisonnable est que le SNC est plus orienté sur la stabilité des connexions pour s'assurer que les comportements acquis sont maintenus. Comme l'apprentissage par l'expérience joue un rôle périphérique limité, la réparation à la périphérie est plus importante [8,12,13].

Conflits d'intérêt : aucun.

Remerciements aux différentes institutions qui nous ont accompagnées dans cette quête, tant clinique que fondamentale :

- Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (faculté des sciences) et le service de MPR, Hôpital Rémond Poincaré, Garches ; Equipe de l'université de Versailles (faculté de médecine) Simone Veil, Paris 13.
- Laboratoire d'analyse et restauration du mouvement, la fédération neurolocomotrice, toute l'équipe des cliniciens, chercheurs et enseignant (e)s du service de rééducation neurolocomotrice et ostéoarticulaire de Paris 12, et des hôpitaux universitaires Albert Chenevier & Henri Mondor.
- Laboratoire de recherche des neurosciences de la faculté des sciences de la santé et de psychologie de BIRCHAM INTERNATIONAL UNIVERSITY, Madrid, Espagne.
- Le laboratoire de l'école doctorale Cerveau, cognition, comportement (3C), de la Sorbonne université, Paris 6, anciennement Pierre et Marie Curie.

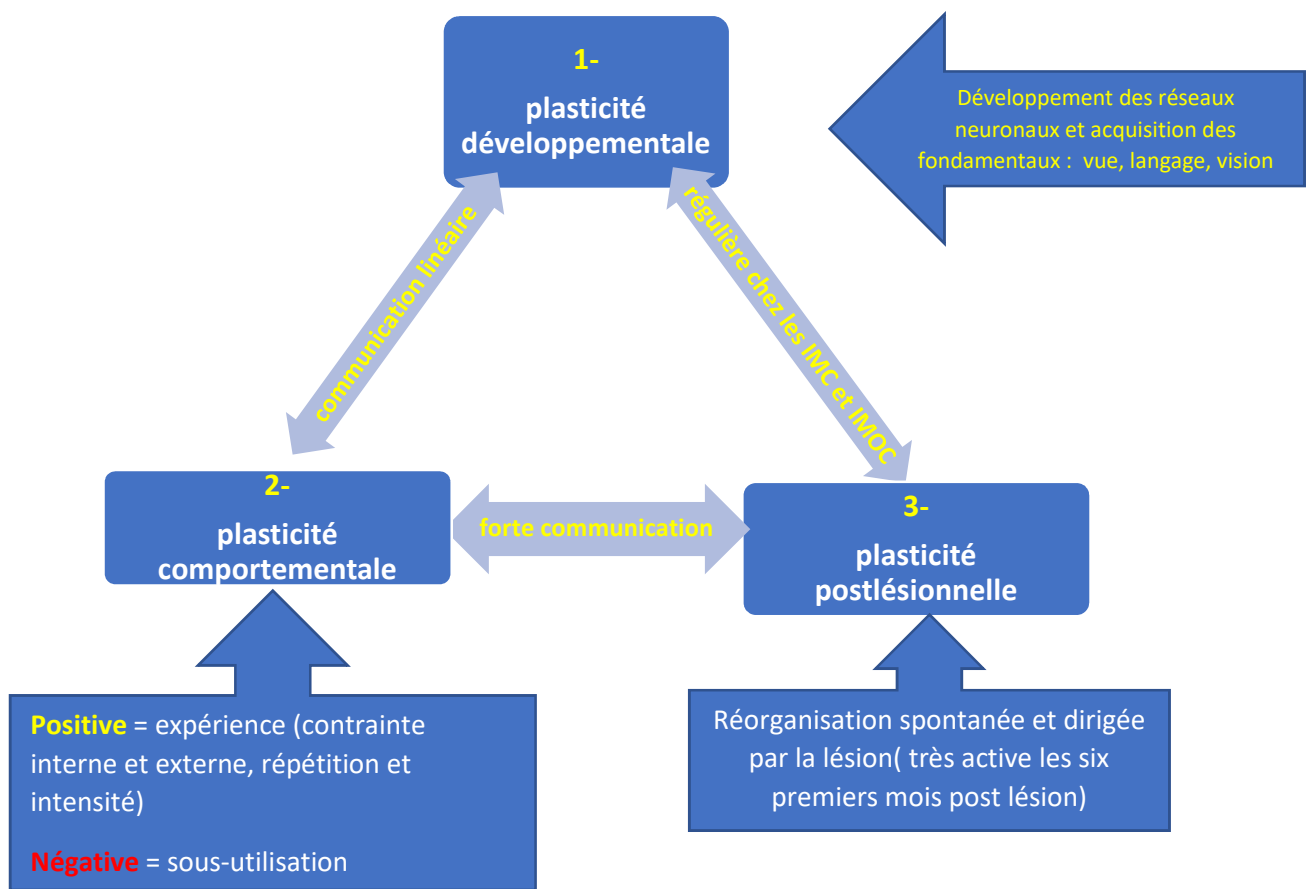
Références

- 1- HAS. Accident vasculaire cérébral. Pertinence des parcours de rééducation/réadaptation après la phase initiale de l'AVC, juin 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2972905/fr/ Consulté le 24 octobre 2020
- 2- Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome the Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76 (5): 399-405.
- 3- Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76 (5): 406-12.
- 4- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, et al. The plastic human brain cortex. Annu Rev Neurosci 2005; 28: 377- 401.
- 5- Frogger J, Laffont I, Dupeyron A, et al. La plasticité cérébrale : acquisition en médecine physique et de réadaptation. Montpellier, Sauramps Médical, 2017.
- 6- Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. Neuron 2004; 41(136) : 269-93.
- 7- Johnson OE, Zoubos AB, Soucacos PN, et al. Regeneration and repair of peripheral nerves. 2005, Injury, 36S, S24-S29
- 8- Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. Science 1996 ; 271 : 978-81.
- 9- Ottenson DC, Hitchcock PF. Stem cells in teleost retina: Persistent neurogenesis and injury induced regeneration. Vision Res 2003; 4: 927-36.
- 10- Goldman SA. Adult neurogenesis: From canaries to the clinic. J Neurobiol 1998; 36:267-86.
- 11- Gage FH. Mammalian neural stem cells. Science 2000; 287:1433-88.
- 12- Deshmukh M, Johnson EM Jr. Programmed cell death in neurons: Focus on the pathway of nerve growth factors deprivation-induces death of sympathetic neurones. Mol pharmacol 1997; 51: 897-906.
- 13- Zheng B. Lack of enhanced spinal regeneration in Nogo-deficient mice. J Neuron 2003;38:213-24.
- 14- Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. Nature Rev Neurosci 2004; 5: 146-56.
- 15- Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. J Anat 1999;194: 1-14.
- 16- Fields RD, Stevens-Gramm B. New insights into neuron-glia communication. Science 2002; 298:556-62.
- 17- Haydon PG. Glia: listening and talking to the synapse. Nat Rev Neurosci 2001; 2: 185-93.
- 18- Tomlinson L, Letton CV, Colognato H. Behavioral experience as drivers of oligodendrocyte lineage dynamics and myelin plasticity. Neuropharmacology 2016; 110: 548-62.
- 19- David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. Sciences 1981;214:931-3.
- 20- Byrne JH. Synapses. Plastic plasticity. Nature 1997; 389 :791-2.
- 21- Case L, Thessier-Lavigne CM. Regeneration of the adults central nervous. Curr Boil 2005;15: 749-53.
- 22- Altman J. Autoradiographic and histological studies of post-natal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. J Comp Neurol 1969; 136: 269-93.
- 23- Easter SS Jr, Stuermer CA. An evaluation of the hypothesis of shifting terminal in goldfish nervous optic tectum. J Neurosci 1984; 4: 1052-63.
- 24- Hebb DO. The organization of behavior. 99th edition, John Wiley & Sons Inc, New-York, 1949.

- 25- Abraham WC, Logan B, Greenwood JM, et al. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci* 2002; 22: 9626-34.
- 26- Ericsson PS. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Natur Med* 1998; 4: 1313-7.
- 27- Von Monakov C. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. Wiesbaden: Verlag Berman, 1914.
- 28- Wieloch J, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 258-64.
- 29- Song YJA, Panzer RM, Wyatt, et al. Formation and plasticity of neuromuscular synaptic connections. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44:145-78.
- 30- Goldman SA, Nottebohm F. Neural production, migration and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci* 1983;80: 2390-4.
- 31- Altman J, Das GD. Postnatal neurogenesis in the guinea-pig. *Nature* 1967; 214:1098-101.
- 32- Breedlove SM, Rosenzweig MR, Watson NV. Psychobiologie : de la biologie des neurones aux neurosciences comportementales, cognitives et cliniques. Silhouet, Belgique, 2018-2019.
- 33- Bregman JS. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 1995; 378: 498-501.
- 34- Hughes JR. Post-tetanic potentiation. *Physiol Rev* 1958; 58: 91-113.
- 35- Gonzales JT, Schafer ST, Gage FH. Adult neurogenesis in the hippocampus: From stem cells to behavior. *Cell* 2016;167: 897-914.
- 36- Lepousez G, Nissant A, Lledo PM. Adult neurogenesis and the future of the rejuvenating brain circuits. *Neuron* 2015; 86: 387-401.
- 37- Maguire EA, Woollett K, Spiers HJ. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus* 2006; 16: 1091-101.
- 38- Jessberger S. Stem cell-mediated regeneration of the adult's brain. *Transfus Med Hemotherapy* 2016; 43: 321-6.
- 39- Graziadei GA, Graziadei PP. Neurogenesis and neurone degenerations and reconstruction of the olfactory sensory neurone after axotomy. *J Neurocytol* 1979; 8: 197-213.
- 40- Rossini PM, Calauti C, Pauri F, et al. Post-stroke plastic reorganization in the adult brain. *Lancet Neurol* 2003; 2: 493-502.
- 41- Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 2007;130(Pt 4):898-914.
- 42- Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993; 11:173-89.
- 43- Marshall, LM, Sanes JR, McMahan UJ. Reinnervation of original synaptic sites on muscle fiber basement membrane after disruption of the muscle cells. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74: 3073-7.
- 44- Nguyen QT, Sanes JR, Lichtman JW. Pre-existing pathways promote precise projection patterns. *Nature Neurosci* 2002; 5: 861-7.
- 45- Bach-y-Rita P. Central nervous system lesion: Sprouting and unmasking in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehab* 1981; 62: 413-7.
- 46- Katzman R, Björklund A. Evidence for regenerative axon sprouting of central catecholamine neurons in the rat mesencephalon following electrolytic lesions. *Brain Res* 1971; 25: 579-96.

- 47- Bach-y-Rita P, Collins CC, Saunders FA, et al. Vision substitution by tactile image projection. *Nature* 1969;221(5184):963-4.
- 48- Bach-y-Rita P, Kaczmarek KA, Tyler ME, et al. Form perception with a 49-point electrotactile stimulus array on the tongue: a technical note. *J Rehabil Res Dev* 1998;35(4):427-30.
- 49- Benecke R, Meyer BU. Reorganisation of descending motor pathway in patient after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 1991; 83:419-26.
- 50- Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(3):228-36.
- 51- Burke D, Gracies J-M, Mazevet D, et al. Descending facilitation of proprio spinal-like neurones during voluntary contraction in man. In: Jami L, Pierrot-Deseilligny E, Zytnicki D, Muscle afferents and spinal control of movement. Oxford, Pergamon Press, 1992: 367-71.
- 52- Wall PD, Egger MD. Formation of new connections in the adult brain after partial deafferentation. *Nature* 1971; 232:542-5.
- 53- Wall PD, Wepman R. The physiology anatomy of long ranging afferent fibers within the spinal cord. *J Physiol* 1976; 255:321-34
- 54- Sanai N. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contain neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 2004; 427: 740-4.
- 55- Skene JH, Willard M. Axonally transported proteins associated with axon growth in rabbit central and peripheral nervous system. *J Cell Bio* 1981;89: 96-103.
- 56- Suhonen JO, Peterson DA, Ray J, et al. Differentiation of adult hippocampus-derived progenitors into olfactory neurons in vivo. *Nature* 1996; 383:624-7.
- 57- Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. Yale University Press, New Haven, 1906.
- 58- Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.
- 59- Brown-Séguard E. Recherche expérimentale sur la transmission croisée des impressions dans la moelle épinière. Paris, Masson, 1855.
- 60- Kandel ER, Klein M, Castellucci VF, et al. Some principles emerging from the study of short- and long-term memory. *Neurosci Res* 1986;3(6):498-520.
- 61- Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci* 2003;26(5):248-54.
- 62- Thiebaut de Schotten M, Tomaiuolo F, Aiello M, et al. Damage to white matter pathways in subacute and chronic spatial neglect: a group study and 2 single-case studies with complete virtual “in vivo” tractography dissection. *Cereb Cortex* 2014;24(3):691-706.
- 63- Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993;33(2):181-9.
- 64- Berlucchi G. Brain plasticity and cognitive neurorehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21(5):560-78.
- 65- Terenghi, G. peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat* 1999; 194: 1-14.
- 66- Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. A very early rehabilitation trial for stroke (Avert): phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008; 39: 390-6.

- 67- Quin TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, et al. Evidence based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European stroke organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J Rehabil Med* 2009;41:99-111.
- 68- Humm JL, Kozlowski DA, James DC, et al. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during post lesion vulnerable period. *Brain Rest* 1998; 783: 286-92.
- 69- Stinear CM, Fleming MK, Barber PA, et al. Lateralization of motor imagery following stroke. *Clin Neurophysiol* 2007;118(8):1794-801.
- 70- Werring DJ, Bullmore ET, Toosy AT, et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;68(4):441-9.
- 71- Chollet F, Di Pierro V, Wise RJ, et al. The functional anatomy of recovery after stroke in human Brain: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71.
- 72- Remy P, Zilbovicius M, Leroy-Willig A, et al. Movement and task-related activations of motor cortical areas: A positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994;36(1):19-26.
- 73- Steinmetz H, Seitz RJ. Functional anatomy of language processing: Neuroimaging and the problem of individual variability. *Neuropsychologia* 1991;29:1149-61.



IMC : infirmité motrice cérébrale ; IMOC : infirmité motrice d'origine cérébrale

Figure 1 : Les différentes formes de plasticité cérébrale.

- 1) La plasticité développementale pose les bases fondamentales de conception et de maturation des stimuli communs universels de l'environnement. On observe un lien étroit avec la plasticité comportementale dans l'acquisition, l'apprentissage et la consolidation des événements à court, moyen et long-terme, moteurs comme cognitifs.
- 2) Lors de la modification des comportements : dépendant du réentraînement (plasticité positive) ou de la sous-utilisation (plasticité maladaptative). Elle représente un des leviers de la plasticité post lésionnelle par l'apprentissage moteur (réentraînement intensif et répété, contrainte, attention, motivation) mais a contrario est impliquée lorsqu'elle est déficiente ou mal adaptée, dans le développement des pathologies neuropsychiatriques (autisme, schizophrénie), neurodégénératives, mais aussi motrices, à l'instar de la parésie spastique déformante, dystonie de fonction, déconditionnement, atrophie tant corticale qu'en périphérie. La plasticité liée à l'expérience ou comportementale entre en jeu dans le développement des acquisitions dans l'enfance et l'adolescence mais aussi à l'âge adulte.
- 3) Lors d'une lésion cérébrale du SNC (plasticité induite par la lésion elle-même). Le cerveau impulse lui-même un réarrangement, une réorganisation de sa propre structure (d'où nous observons souvent en clinique des récupérations motrices spontanées sans rééducation), et cette plasticité induite par la lésion est préférable à l'apprentissage moteur. La plasticité comportementale est un bon modulateur et accélérateur de la plasticité post lésionnelle.

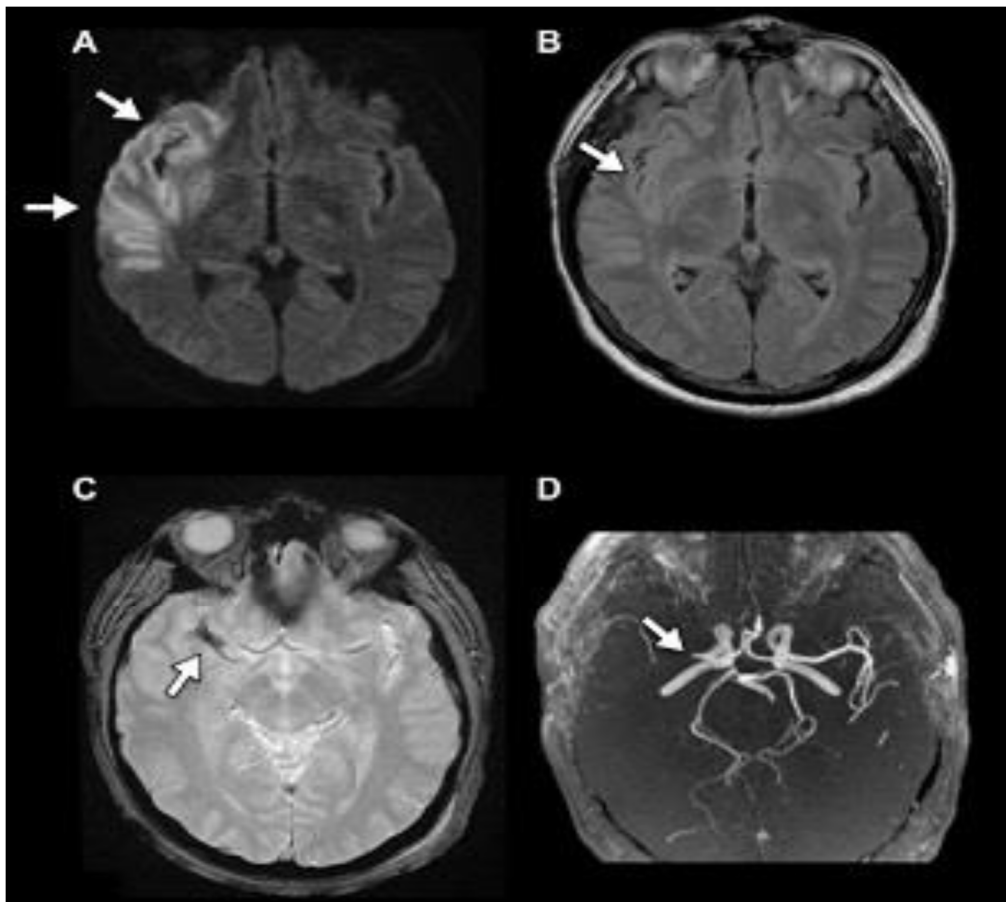


Figure 2 : Exemples d’une installation de cicatrice gliale autour de chaque microlésion (AVC) hypo vascularisée, empêchant le déploiement d’une neurogénèse parfaite, d’une réparation totale et en même temps protégeant les neurones sains en période aiguë post AVC.

La région lésée se caractérise soit par un kyste rempli de liquide, soit par un tissu cicatriciel qui ne présente pas l’intégralité histologique des régions voisines où le cerveau est intact. Sur ces images d’AVC ischémique en IRM, on voit : A) En séquence de diffusion un hypersignal sur le territoire de l’artère sylvienne temporale droite, mettant en évidence la zone de pénombre ischémique ; B) En T2 flair, la flèche indique la zone vide et hypo vascularisée ; C) En T2 un hypersignal, mettant en évidence le lieu de la lésion et le vide correspondant à la cicatrice gliale ; D) En séquence artérielle TOF (*time-of-flight*) montrant la sténose artérielle.

Plus l’atteinte cérébrale est massive, plus la cicatrice gliale sera importante. La neurorééducation dans les atteintes massives, et modérées sera la plus orientée vers une compensation, qui est très fonctionnelle et satisfaisante. Car le plus souvent, chez nos patients entraînés, il n’existe pas de corrélation entre la densité des lésions cicatricielles par rapport aux activités fonctionnelles qui sont les leurs au quotidien. La récupération est meilleure que ne le laissent craindre les lésions observées en imagerie. C’est le phénomène de compensation soit par développement local (phénomène d’assistance périphérique = développement et renforcement des muscles péri lésionnels atteints) de plus d’énergie pour accomplir une tâche qui, à l’origine nécessiterait moins d’énergie, ou par délégation de tâche au niveau central (phénomène de démasquage = les voies saines accomplissent désormais les tâches pour lesquelles elles n’étaient pas en première ligne au départ).

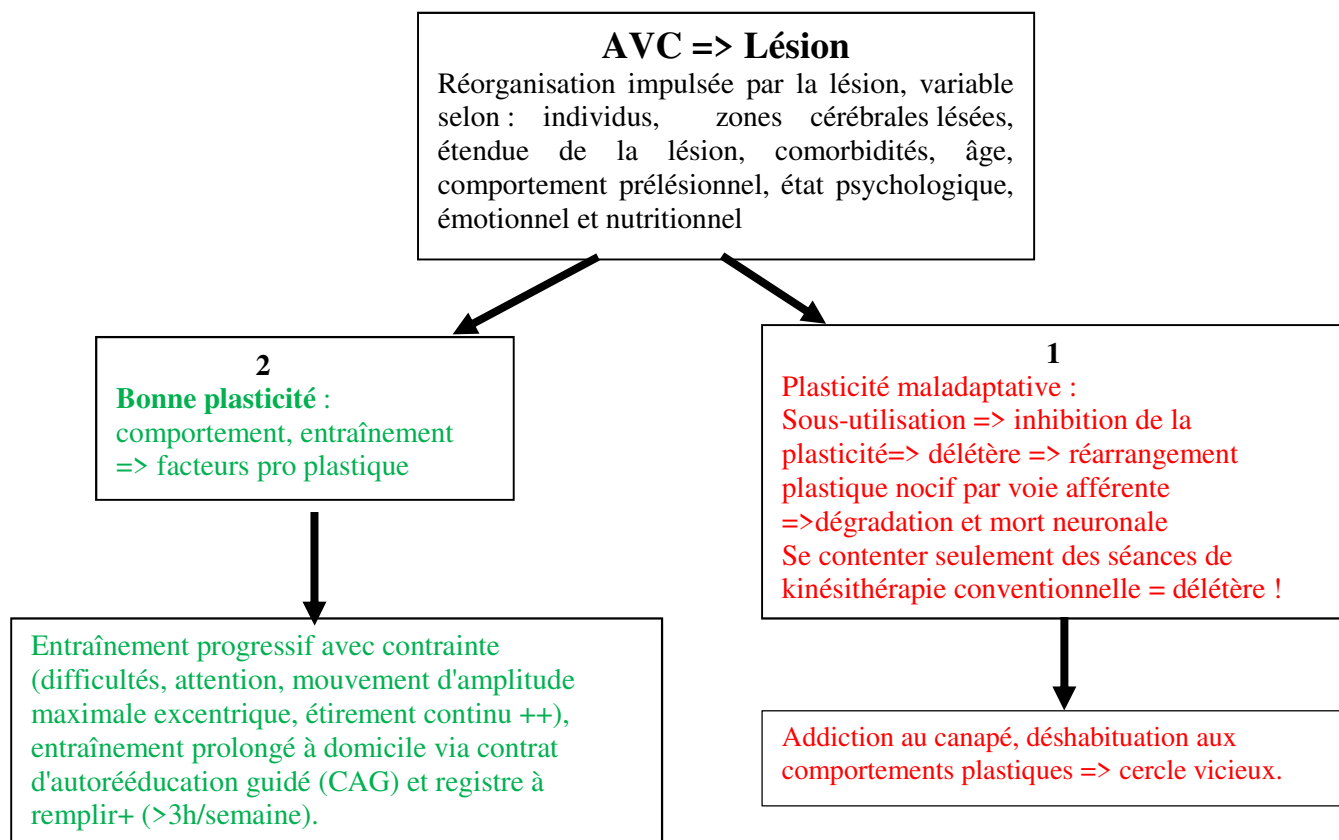


Figure 3 : Histoire naturelle et physio-développementale vers un chemin de plasticité voulu ou auto-imposé post-AVC.

Après l'AVC, deux portes s'ouvrent généralement à nos patients, la première en rouge (1) est celle qui a longtemps été entretenue, tant par les patients que par certains personnels de santé. Après la lésion, dans un contexte de parésie et non de plégie, certains patients s'y réconfortent et s'auto imposent involontairement une sous/hypo-utilisation et une surutilisation du bras sain, bien qu'ils soient récompensés par l'accroissement des cartes corticales du côté sain, mais en retour, oublient, qu'ils sont en train d'aggraver la maladie neurologique, tant en périphérique (muscle et articulation du membre lésé), qu'en central (par la réduction de la représentation corticale des muscles non/sous utilisés), entraînant une augmentation du déséquilibre inter hémisphérique ; et plus tard, une parésie spastique déformante, on parle de plasticité maladaptative. La deuxième porte en vert (2), est celle qui est conseillée, prise en conscience, lorsqu'on souffre d'une parésie, « une diminution quantitative de la capacité de recruter volontairement et de manière synchrone les unités motrices » et non d'une paralysie. Ainsi, l'utilisation constante dans un entraînement persistant fera agrandir les cartes corticales et favorisera une balance inter hémisphérique pour une plasticité cérébrale réussie.

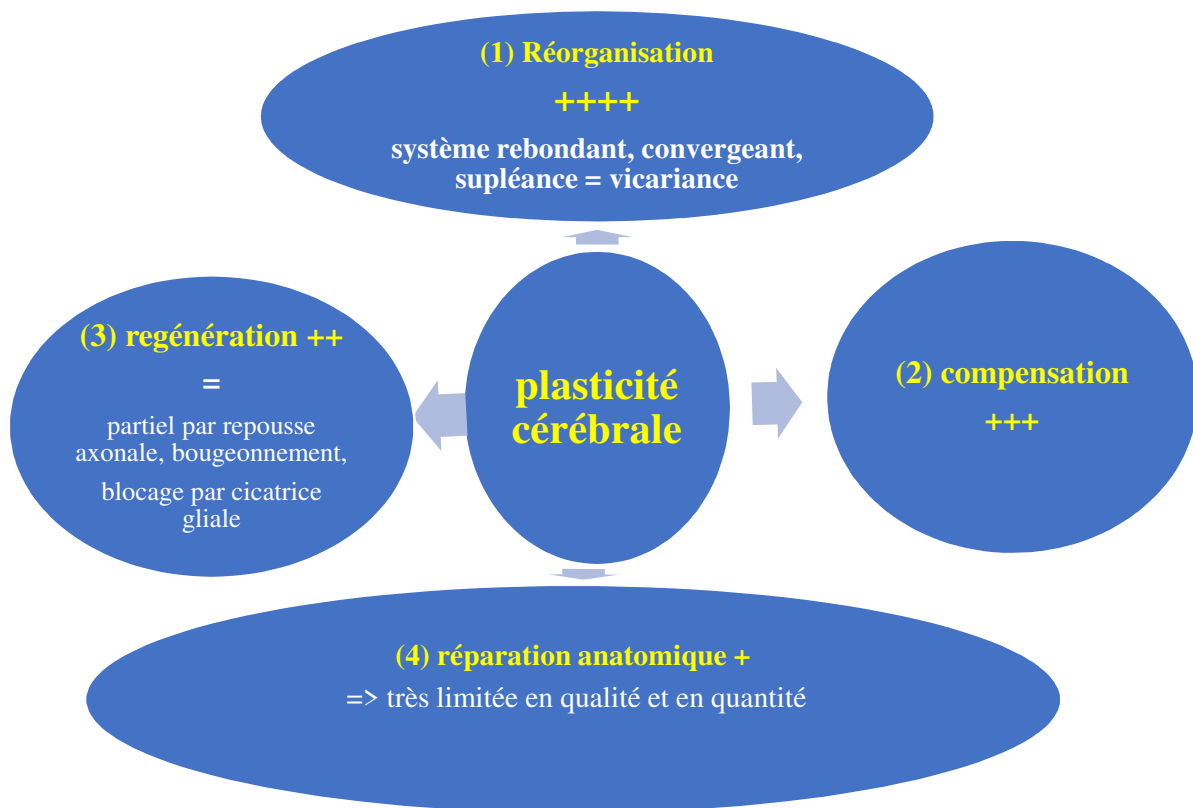


Figure 4 : Présentation des arrangements cérébraux (post lésion) connus à ce jour par ordre de fréquence (de +++++ à +) et de réalisation. La neurorééducation (en quantités et en spécificités de techniques) trouve sa place autour de ces quatre pôles afin de favoriser le maximum de récupération.

Tableau 1 : Vignettes de neurorééducation pour améliorer la fonction motrice et guider la plasticité.

Objectifs	Moyens/techniques
Dès J1 si pas de contre-indication : - ↓ Rétractions ; - ↓ Raccourcissements et la naissance des mauvaises habitudes. - Education thérapeutique - Prise en charge tôt = bon effet psychologique pour le patient qui se sent accompagné - Si héminégligence visuospatiale, contribuer à la prise de conscience en vous mettant du coté négligé pour toute communication ou toute activité.	- Mobilisation passive de décubitus, - Mise des articulations en position longue des muscles extenseurs de l'épaule, coudes, poignet et doigts) et des muscles fléchisseurs (hanches, genoux et fléchisseurs plantaires). - Conseils éducatifs - Exercices d'éveil sensitif
Dès J7 si pas de contre-indication : Améliorer la commande motrice ; début du levé de diaschisis (période de fin ou baisse de l'inflammation (interleukine-1 (IL-1)), intervention des cytokines pro-inflammatoire). Début de la réorganisation et la plasticité post lésionnelle. En cas de douleur d'épaule ou syndrome douloureux régional complexe de type I = protéger le membre et l'articulation douloureuse par un raccourcissement (sous une écharpe) momentané et non permanent pour éviter les rétractions. NB : Période de stimulation très importante.	Exercice passif et actif introductif avec initiation au renforcement, analytique et global de la motricité : - Préhension, - Équilibre - Marche
Dès J21 : - Stimulation ++ de la plasticité et accompagner la réorganisation : - Réduire le retentissement et les troubles sensitifs - Eviter l'installation de la spasticité. NB : à ce stade la spasticité est très sévère et les rétractions musculo tendineuses restent à craindre (initiation au contrat d'autorééducation, car les séances de kinésithérapie conventionnelle ne seront plus suffisantes)	- Progressivement améliorer la force si la commandes est suffisamment analytique - Exercices d'éveil sensitif et de discrimination - Exercice de contrôle articulaire des membres et du tronc - Contrôle de l'équilibre et amélioration des paramètres cinématique par la marche à vitesses rapides répétées. - Renforcement segmentaire sur quadriceps, ischio-jambiers et fléchisseurs plantaires - Etirement segmentaire sur muscles adducteur de l'épaule, coude, poignet et doigts - Augmentation du temps et de la difficulté des entraînements
J 90 : La plasticité induite par la lésion commence à s'amoindrir. Il faut : - Améliorer l'autonomie quelle que soit la récupération (si celle-ci est insuffisante) - Améliorer la commande motrice, continuer à stimuler la plasticité cérébrale - Restaurer le mieux possible la commande déficitaire	- Penser déjà à développer les compensations fonctionnelles - Possibilité de recours éventuelle aux appareillages et aides techniques - Entraînement intensif de la marche et de l'équilibre - Apprendre les techniques de compensation de préhension par les membres supérieurs sains

	- Réentraînement à l'effort intense+++
NB : ces techniques ne doivent pas être figées, mais modulables, en fonction de l'âge ; la motivation, la gravité de l'atteinte, et surtout le retentissement et l'état clinique du jour de l'entraînement. A la question qui revient fréquemment, tant par les patients que par leurs familles : « <i>quand finira la rééducation ? jusqu'à quand durera-t-elle ?</i> » Nous répondons que la rééducation est à vie tout comme le sport est important pour le sujet sain, la rééducation l'est doublement pour les patients hémiparétiques. La neurogénèse et la réparation étant imparfaites c'est donc le phénomène de qui compensation doit être développé pendant toute la vie.	