

# la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS - ÉTÉ 2018

NUMÉRO

54



**Histoire des Neurosciences** 4  
La neurochirurgie au Moyen-Âge

**Dossier** 11  
Musique et Cerveau

**Nouveautés en neurosciences** 35  
Naissance de l'imagerie fonctionnelle par ultrason (fUltrasound) en néonatalogie

**Tribune libre** 40  
Les techniques de modification ciblée du génome entre biologie, soins et éthique

**Vie de la Société** 42

**NeuroFrance 2019** 43

PSC163



PSC511



PSC556



Société  
des  
Neurosciences  
30 ANS

NUMÉRO

54

ISSN 2117-5535

**La Lettre des Neurosciences**  
est éditée par la Société des Neurosciences

Université de Bordeaux · case 67  
146, rue Léo-Saignat  
33077 Bordeaux Cedex · France  
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax: +(0)5 57 57 36 69  
info@societe-neurosciences.fr  
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef:

Yves Tillet  
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours  
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire  
37380 Nouzilly, Fax: +(0)2 47 42 77 43  
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

Fabrication: I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

Concept maquette: Mazarine communication

Comité de rédaction:

J.-G. Barbara (Paris), C. Cleren (Rouen), J. Danna (Marseille), B. Dehouck (Lille), F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg), M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez De Aguilar (Strasbourg), N. Mandairon (Lyon), A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

Ont participé à ce numéro:

M. Barbaroux, O. Baud, S. Bédécarrats, A. Benazzouz, V. Bégel, M. Besson, E. Bigand, A. Caclin, A. Calas, H. Chneiweiss, S. Dalla Bella, M. Groussard, C. Demene, C. François, C. Gross, L. Heine, L. Kerkerian-Le Goff, N. Michalski, F. Perrin, P. Perruchet, C. Petit, H. Platel, B. Poulin-Charronat, A. Pralus, F. Puyjarinet, M. Tanter, B. Tilmann, A. Trembleau.

Rappel: dates limites pour nous adresser vos textes et annonces: le 31 janvier pour le numéro de printemps, et le 1<sup>er</sup> septembre pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture:

En haut: traitement d'une plaie de la tête dans la Rogerina, manuscrit du XIV<sup>e</sup> siècle. En bas: Trépanations retrouvées au prieuré Saint-Cosme (Indre-et-Loire). Voir l'article de Samuel Bédécarrat dans la rubrique « Histoire des Neurosciences ».

---

Dessins: Philippe Ciofi.

Stéphane Gaillard (cerveau partition).

## La Société des Neurosciences fête cette année ses trente ans, un bel anniversaire

que nous avons choisi de célébrer en musique en consacrant un dossier entier aux interactions entre musique et cerveau. La musique est présente dans toutes les sociétés humaines, elle nous accompagne depuis près de 35 000 ans. Elle reste un moyen de communication, dont le rôle et la signification varient de façon importante selon les cultures. Mais comment les signaux auditifs sont-ils traités par le cerveau ? Quelles sont les structures cérébrales mises en jeu ? Comment les signaux acoustiques complexes peuvent-ils aboutir à une si grande diversité de perceptions et d'interprétations ? Enfin, l'analyse de ces processus peut-elle nous aider à comprendre le fonctionnement cérébral ? Autant de questions que nous avons posées aux meilleurs spécialistes dans ce domaine. Après la description des circuits neuronaux de l'audition, de l'organisation de notre espace sonore et des performances remarquables de notre système auditif, ce dossier aborde la perception de la musique et les troubles associés, les relations entre mémoire et musique, entre musique et langage : la musique peut-elle aider à réduire ou améliorer les troubles du langage ? Pour poursuivre dans cette voie, vous lirez que la musique est aussi actuellement un outil thérapeutique pour améliorer certains troubles moteurs et pour suivre l'éveil de patients dans le coma. Ne retardez pas la lecture de ce dossier coordonné par Jérémy Danna, Nathalie Mandairon et Annabelle Réaux-Le Goazigo.

Au-delà de cet anniversaire en musique, je vous invite à découvrir, sous la plume de Samuel Bédécarrats, comment la neurochirurgie était pratiquée au Moyen Âge. À cette époque, les chirurgiens ont produit de nombreux écrits décrivant les interventions sur la boîte crânienne à visée thérapeutiques et, malgré la gravité de certaines situations et les moyens rudimentaires, des blessures ont pu être réparées. L'analyse en imagerie des restes osseux trouvés dans les nécropoles aide les spécialistes à mieux comprendre comment étaient réalisées ces pratiques.



PAR YVES TILLET

Dans la rubrique Nouveautés en Neurosciences, Charlie Déméné nous présente les derniers développements de l'imagerie ultrasonore ultrarapide et ses applications en néonatalogie, une nouvelle technique dont la puissance spatio-temporelle permet d'étudier le fonctionnement cérébral en temps réel. Nul doute que cette première utilisation chez l'homme sera suivie de nombreuses autres.

De la nouveauté, il est aussi question dans la Tribune Libre où Hervé Chneiweiss livre son regard éthique sur l'utilisation des nouvelles techniques de modification du génome. L'enthousiasme suscité par le potentiel de ces méthodes doit être pondéré par les considérations éthiques des approches qu'elles permettent : jusqu'où devons-nous aller ? Jusqu'où pouvons aller pour que les modifications apportées soient moralement, éthiquement recevables ? Une réflexion importante, à lire sans attendre.

Enfin vous trouverez dans cette Lettre les dernières informations sur la Vie de la Société, avec la préparation de NeuroFrance 2019, du 22 au 24 mai à Marseille, réservez les dates ! D'ici là, je vous donne rendez-vous à Strasbourg en juin prochain pour les 3<sup>e</sup> Journées thématiques ou à Berlin en juillet pour le 20<sup>e</sup> anniversaire de la FENS.

Bonne lecture à toutes et à tous !

# Histoire des Neurosciences

## La neurochirurgie au Moyen Âge

| PAR SAMUEL BÉDÉCARRATS\*

La trépanation crânienne est l'un des plus anciens témoignages de soin dans les populations du passé avec des cas remontant au Néolithique.

Le papyrus Edwin Smith, daté du XVI<sup>e</sup> siècle avant J.-C., dessine les premières ébauches de neuroanatomie et de neurochirurgie dans les sources écrites. Le corpus hippocratique, au V<sup>e</sup> siècle avant J.-C., marque la naissance de la littérature médicale et consacre un livre à l'anatomie et à la chirurgie crânienne. Dans la continuité de cette tradition littéraire, les chirurgiens du Moyen Âge ont produit de nombreux traités nous renseignant sur les modes opératoires et les visées thérapeutiques des interventions sur la boîte crânienne.

### Les influences grecques et arabes : Antiquité - X<sup>e</sup> siècle

La chirurgie médiévale s'inscrit dans la continuité de la pratique antique. La diffusion des écrits des Grecs et des romains s'est faite par l'intermédiaire des auteurs arabes (1). Ainsi, la première entreprise de traduction occidentale d'Hippocrate est menée par Martin de Saint-Gilles au XIV<sup>e</sup> siècle, près de deux mille ans après la mort du médecin grec. Celse (I<sup>e</sup> siècle avant J.-C., I<sup>e</sup> siècle), bien que premier auteur médical à être imprimé, n'est redécouvert en Occident qu'au XV<sup>e</sup> siècle.

L'école arabe se distingue par sa très grande connaissance des textes grecs à la suite de l'instauration d'un collège de traduction à Bagdad en 830. C'est au sein de ce collège qu'officie Johannitius au IX<sup>e</sup> siècle dont l'œuvre permet d'introduire Hippocrate et Galien (II<sup>e</sup> siècle) dans les traités arabes. Galien fait également l'objet de traductions au X<sup>e</sup> siècle par Rhazès, Haly Abbas et Avicenne. L'école hispano-arabe s'illustre aux X<sup>e</sup> et XI<sup>e</sup> siècles par les écrits d'Abulcasis (Figure 1), inspirés par Antyllos (II<sup>e</sup> siècle), Oribase (IV<sup>e</sup> siècle), Aetius d'Amide (VI<sup>e</sup> siècle) et Paul d'Égine (VII<sup>e</sup> siècle). L'influence d'Abulcasis sur la chirurgie occidentale est particulièrement importante comme le montre le traité de Bruno de Longoburgo, au XIII<sup>e</sup> siècle, qui s'en inspire grandement. Les traductions des auteurs arabes en latin se développent entre les XI<sup>e</sup> et XIII<sup>e</sup> siècles. Haly Abbas le Mage est traduit par Constantin l'Africain au XI<sup>e</sup> siècle ; Rhazès fait l'objet de deux traductions partielles par Farag Ben Salem (XIII<sup>e</sup> siècle) et Gérard de Crémone (XII<sup>e</sup> siècle). Ce dernier a également traduit Avicenne.

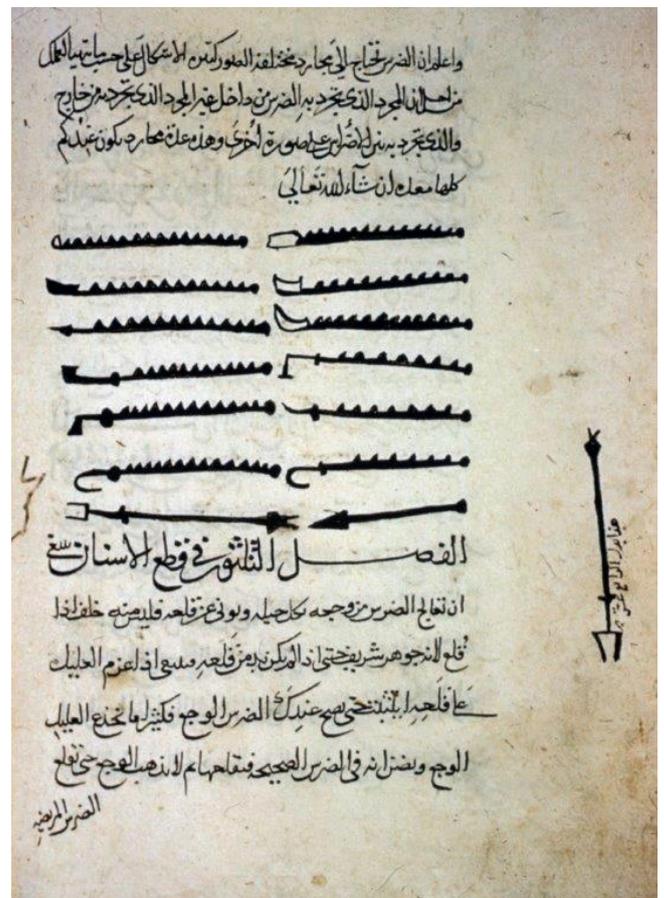


Figure 1 - Extrait de la chirurgie d'Abulcasis, copie du XV<sup>e</sup> siècle. Ce traité qui a grandement influencé les auteurs occidentaux est illustré de représentations d'outils chirurgicaux. Oxford\_Bodleian\_Library\_Huntington\_156\_folio\_42v.

### Les écoles italiennes et le développement de l'enseignement chirurgical : XI<sup>e</sup> - XV<sup>e</sup> siècles

Le développement des universités modifie la formation des praticiens en l'inscrivant dans la scolastique. Salerne, Bologne, Montpellier et Paris sont parmi les villes les plus réputées pour leurs enseignements médicaux et voient affluer des étudiants provenant de toute l'Europe. Les professeurs produisent de nombreux traités en latin et en langue vernaculaire.

\*Laboratoire LAT, UMR 7324 CITERES, Université de Tours

L'école de Salerne, fondée au IX<sup>e</sup> siècle, connaît un renouveau au XI<sup>e</sup> siècle avec la chirurgie de Constantin l'Africain. Cet auteur, par son travail de traducteur, intègre les concepts des médecins arabes dans la pratique occidentale (2). Ce renouveau marque, entre autres, les écrits théologiques et philosophiques du XII<sup>e</sup> siècle produits par Guillaume de Conches, Guillaume de Saint-Thierry et Hildegarde de Bingen. L'école connaît son apogée au XII<sup>e</sup> siècle avec la rédaction de la Rogerina de Roger de Parme, plus ancien traité de chirurgie occidentale.

À partir du XIII<sup>e</sup> siècle, l'école de Bologne (et de Padoue) devient le nouveau centre principal d'enseignement de la chirurgie en Europe occidentale. Parmi ses fers de lance, Bruno de Longoburgo compose une *Chirurgia magna* en 1252, Théodoric rédige une *Cyurgia* entre 1249 et 1270, un *traité de chirurgie* est rédigé par Guillaume de Salicet en 1275, Mondino de Luzzi écrit son *Anatomia* en 1316 et Dino del Garbo dans sa *chirurgia* (1311) commente les préceptes d'Avicenne.

La guerre entre Guelfes et Gibelins provoque le départ de nombreux chirurgiens italiens vers le territoire français avec notamment Lanfranchi qui rédige sa *Chirurgia parva* en 1290 à Lyon et sa *Chirurgia magna* huit ans plus tard à Paris. Guy de Parme, ancien chirurgien de l'Empereur Henri VII, s'exile à Paris et rédige un *Liber notabilium* en 1345.

Du côté des auteurs français, Henri de Mondeville s'illustre à l'école de Montpellier où il enseigne jusqu'au début du XIV<sup>e</sup> siècle. Son ouvrage rédigé en latin, *la Cyurgia*, est le premier texte chirurgical traduit en français. Autre auteur français majeur, Guy de Chauliac étudie à Toulouse, Montpellier, Bologne et Paris. Il publie sa *Chirurgia magna*, rédigée à la cour pontificale, en 1363.

Au-delà de l'enseignement théorique, les universités intègrent un aspect pratique dans la formation. Ainsi, un témoignage laissé par un étudiant germanique de Montpellier au XIII<sup>e</sup> siècle, mentionne des cours pratiques afin d'apprendre « non seulement par l'écoute mais également par la vue ; et ainsi (acquérir) le savoir pour opérer, ainsi que l'endurance, qui est indispensable aux chirurgiens. » Le texte se poursuit par la mention d'un étudiant s'étant évanoui à la vue des mouvements du cerveau alors que le maître venait de trépaner un patient (3).

Les chirurgiens sortant des universités ne représentent qu'une petite proportion des praticiens : la majorité des actes est effectuée par les barbiers (4). Leur formation se fait par un apprentissage d'au moins quatre ans auprès d'un maître. Après cette période, les apprentis sont examinés par des représentants du barbier royal. S'ils sont jugés aptes, ils partent en compagnonnage. Ce mode de formation, semblable à celui des artisans, est organisé autour de la confrérie des saints Côme et Damien, les saints protecteurs des chirurgiens dont l'un des miracles aurait été d'avoir pratiqué une greffe de jambe. De même que l'enseignement universitaire comporte une part de pratique, la formation des barbiers intègre une composante théorique organisée par les universités.



Figure 2 - Représentations de la vie du Christ et du traitement d'une plaie de la tête dans la Rogerina, manuscrit du XIV<sup>e</sup> siècle, London\_British\_Library\_Sloane\_1977\_folio\_2.

### La chirurgie crânienne dans les traités antiques et médiévaux

Les textes médicaux et l'iconographie qui les accompagne (Figure 2) renseignent sur les savoirs en neuroanatomie, la place de la neurochirurgie dans la thérapeutique et les modes opératoires.

Afin de donner un aperçu des principaux courants médiévaux (textes grecs, médecine arabe, école de Salerne, école de Bologne, auteurs français), un corpus de neuf textes est utilisé :

- la collection hippocratique, ensemble des écrits d'Hippocrate (460 - 375), *De Medicina de Celse* (I<sup>er</sup> siècle ?) et le *traité de chirurgie* de Paul d'Egine (620-690) pour les auteurs gréco-romains ;
- l'*Encyclopédie médicale* d'Abulcasis de Cordoue (936-1013) et La *Chirurgie* de Constantin l'Africain (1015-1087) pour les écrits arabes ;
- La *Rogerina* ou *Pratica Rogerii* de Roger de Parme (1180-?) et La *Cyurgia* de Guillaume de Salicet (1210-1277) pour les écoles italiennes ;
- La *Chirurgie* d'Henri de Mondeville (1260-1320) et La *Grande chirurgie* de Guy de Chauliac (1300-1368) pour les auteurs français.

# Histoire des Neurosciences

Dès le corpus hippocratique, les os de la voûte sont décrits comme composés de deux tables et du diploé. La mention des méninges apparaît également dans ce texte. La distinction entre la dure mère et la pie mère est faite à partir du traité de Roger de Parme.

Pour l'ensemble des auteurs, la trépanation est à employer pour nettoyer les fractures du crâne. Cependant, deux traités évoquent d'autres pathologies pouvant nécessiter une trépanation : Celse la préconise pour enlever les « os cariés » et Roger de Parme évoque son utilisation pour « purger les tumeurs ». D'autres motivations à l'intervention sont données par les sources non médicales. Ainsi, le roi Charles VI aurait été traité pour sa « folie » par une intervention chirurgicale (5) et le pape Clément VI, souffrant de céphalées, aurait été soigné par Guy de Chauliac (6).

Dans la conception antique et médiévale de la médecine, le diagnostic et le pronostic ne sont pas dissociés (7) : les auteurs décrivent plusieurs signes d'atteintes crâniennes dont certains sont « néfastes ». Pour eux, plusieurs éléments permettent d'identifier une fracture : l'examen visuel immédiat, les vomissements, les migraines, l'étourdissement, l'aveuglement, les vertiges, la perte de connaissance et l'aphonie. Les signes néfastes, comme la fièvre, les pustules linguaux, le délire, les spasmes unilatéraux, la paralysie, l'insomnie, les rougeurs sur la face sont imputés à l'atteinte des méninges et entraînent pour certains auteurs l'abandon de l'opération. Ainsi, pour Constantin l'Africain :

« Si au contraire il y a fièvre, douleur intense et si la couleur de l'os vire au verdâtre et si le pus qui sort est fin et non mûr, tu sauras de façon certaine que la membrane est séparée de l'os. Dans un tel cas, il faut aviser d'abord que surviennent le vomissement ou les spasmes, ou la folie ou la syncope ou la forte fièvre. Si une de ces complications se produit, abandonne le malade parce qu'il n'existe aucune espérance de guérison (8) ».

Cet examen préliminaire est ensuite complété par une investigation plus approfondie nécessitant la mise à nu du crâne. Pour cela, après avoir rasé le patient, des incisions en forme de croix (Egine, Constantin, Parme, Salicet, Chauliac), triangle ou 7 (Salicet, Chauliac) sont effectuées. Une encre peut être appliquée sur l'os pour localiser les fractures (Hippocrate, Celse, Egine, Constantin, Salicet). Hippocrate mentionne deux modes opératoires : la rugination et la trépanation. L'opération

décrite par Celse commence par une incision au ciseau, puis l'utilisation d'un trépan. Si la portion à enlever est trop grande, des perforations à la tarière sont effectuées tout autour de la zone. Enfin, les bords de l'ouverture sont raclés et polis à la rugine. Paul d'Egine se montre très réservé sur l'utilisation du trépan et préfère employer la tarière ou l'exciseur lenticulaire et le coelisque. Albucasis commence par une incision au bistouri ou au perforateur non plongeant. Le couteau lenticulaire peut également être employé. Après l'opération, l'os est ruginé. Constantin l'Africain préconise de frapper l'os au scalpel convexe ou avec un instrument qui a un nœud d'arrêt si l'os est trop résistant. Une fois les éclats enlevés, les aspérités sont raclées. Le protocole de Roger de Parme consiste à effectuer plusieurs trous au trépan ou autre outil puis de scier l'os. Guillaume de Salicet décrit trois opérations : la trépanation au trépan, le râpage à la râpe et l'abrasion à la gouge. La trépanation n'est à employer qu'en dernier recours, rappelle Henri de Mondeville, avant de décrire son mode opératoire qui consiste à effectuer un trou à la rugine ou au trépan puis d'utiliser un lenticulaire. Si cette méthode n'est pas employable, la rugine et l'élévatoire sont employés. Enfin, Guy de Chauliac décrit deux procédures : si l'os est faible, les ciseaux, rugines et lenticulaires suffisent. Si l'os est fort, des perforations sont faites à la tarière, puis un incisore sert à découper l'os. L'extraction se fait enfin avec un élévatoire et des pinces.



**Figure 3** - Trépanations retrouvées au prieuré Saint-Cosme. De gauche à droite et de haut en bas : PSC163, PSC511, PSC556, PSC572, PSC902, PSC942. Les individus PSC511, PSC556, PSC572, PSC942 présentent des signes de cicatrisation osseuse témoignant de leur survie après l'opération. Des traces de découpe avec un outil de type ciseau sont identifiables sur PSC163. PSC511 présente une perforation sur son frontal dont la forme évoque l'utilisation d'un trépan ou d'une tarière. Au niveau de la trépanation pariétale, la mise au jour du diploé permet de supposer un grattage. Les ouvertures sur les pariétaux et l'occipital de PSC902 ont été faites à la scie. Un trait de fracture recoupé par la trépanation est visible sur le crâne de PSC556, ce qui en fait le seul cas du corpus pouvant être directement rapproché du soin des plaies de la tête évoqué dans les traités médiévaux.

## Les cas archéologiques

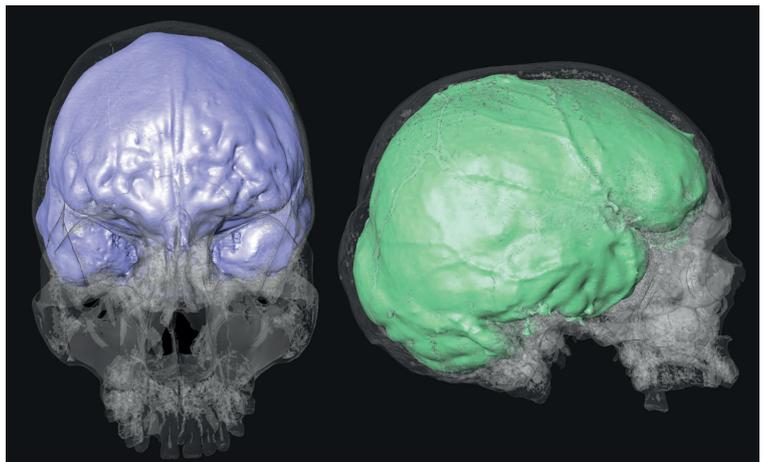
Bien que les textes donnent l'image d'une période florissante dans l'art chirurgical, surtout à partir du XI<sup>e</sup> siècle, les exemples archéologiques de trépanations médiévales sont rares. Ainsi, sur le territoire français, des cas ont été identifiés dans la collection mérovingienne de Raucourt en Meurthe-et-Moselle (6). La fouille de la nécropole de Saint-Martin-de-Fontenay a mis au jour un individu doublement trépané du VII<sup>e</sup> siècle (9) et une vingtaine de cas de trépanations antérieures au X<sup>e</sup> siècle sont répertoriées en Bretagne (10) dont quinze provenant du site de Saint-Urnel (11,12).

La fouille en 2009-2010 du prieuré Saint-Cosme, à la périphérie occidentale de Tours, a livré la collection de trépanations la plus importante pour documenter cette pratique en France à la fin du Moyen Âge. Ce prieuré, fondé par un chanoine de Saint-Martin au XI<sup>e</sup> siècle, est resté en activité jusqu'au milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle (13). Les campagnes archéologiques ont mis au jour plus de quatre cents sépultures dont la grande majorité remonte à la période médiévale (14). Six crânes datés entre les XI<sup>e</sup> et XIV<sup>e</sup> siècles ont été identifiés comme portant des stigmates d'interventions chirurgicales (Figure 3). Quatre d'entre eux présentent des signes de cicatrisation osseuse témoignant de la survie des individus après l'intervention.

Pour ces cas, les différents types d'interventions sur l'os mentionnés dans les traités sont identifiables : l'ouverture sur le frontal de PSC163 présente des marques de découpe ; la perforation sur le frontal de PSC511 a une forme évoquant la couronne d'un trépan ou d'une tarière ; au niveau de la trépanation pariétale, le même individu a le diploé mis au jour après un grattage ; les ouvertures pariétales et occipitales visibles sur PSC902 ont été faites à la scie. Les formes et les localisations des perforations montrent cependant une variabilité dans les modes opératoires employés. Un seul crâne (PSC556) présente une association entre un trait de fracture et une trépanation, ce qui pourrait correspondre au traitement des traumatismes présenté dans les traités médiévaux.

Des acquisitions tomodensitométriques ont été effectuées pour ces six cas, permettant une approche tridimensionnelle de la caractérisation des structures osseuses. Si cette démarche est largement employée en paléanthropologie, elle reste occasionnelle dans l'étude de collections archéologiques alors que les scanners et les reconstructions 3D offrent de grandes possibilités dans la caractérisation paléopathologique (15).

Certains tissus mous laissant une empreinte sur l'os, il est possible d'en proposer des restitutions. Dans le cas des trépanés du prieuré Saint-Cosme, des endocrânes virtuels ont été produits à partir des coupes produites au scanner. Les résultats obtenus permettent de caractériser la vascularisation, la morphologie et la métrie de l'endocrâne, amenant



**Figure 4** - Endocrânes virtuels de deux des trépanés. Le crâne PSC572 (gauche) présente une synostose complète. Le moulage endocrânien (en bleu) montre de nombreux reliefs frontaux témoignant de troubles de l'écoulement du liquide céphalorachidien. La trépanation peut être envisagée comme moyen de soulager la pression intracrânienne. Le crâne PSC511 (droite) présente une morphologie normale. Son moulage endocrânien (en vert) a un volume estimé à 1624 cm<sup>3</sup>, capacité anormalement élevée pouvant faire partie d'un syndrome ayant des répercussions neurologiques.

ainsi de nouveaux éléments dans l'appréciation de l'état de santé des individus (Figure 4).

Les premiers résultats obtenus ont révélé des capacités crâniennes élevées (supérieures à 1550 cm<sup>3</sup>) pour trois des six crânes. La signification pathologique de ces observations reste à affiner mais l'association avec les trépanations pourrait résulter d'une démarche thérapeutique. Des reliefs au niveau du lobe frontal de PSC572 évoquent des problèmes d'écoulement du liquide céphalo-rachidien et permettent de supposer une pression intracrânienne élevée. L'opération a pu avoir pour objectif de soulager cette pression. Ainsi, en l'état actuel de cette recherche, l'hypothèse d'un traitement de troubles neurologiques est privilégiée. Ce résultat ne reflète pas l'image donnée par les traités chirurgicaux qui associent cette opération avec le traitement des plaies de la tête. La confrontation des sources écrites et des données anthropologiques montre ainsi un décalage entre la théorie exprimée dans les traités des chirurgiens du Moyen Âge et l'expression archéologique de la neurochirurgie.

## Synthèse et conclusion

L'Antiquité est une période charnière dans l'histoire de la chirurgie crânienne. L'apparition de traités montre un changement dans la transmission des savoirs et témoigne d'une théorisation de la pratique chirurgicale. La médecine arabe s'appuie sur ces textes et les enrichit à travers les écoles de traduction. Le développement des écoles et des universités marque un renouveau en Occident et l'influence de la scholastique s'accompagne d'un intérêt pour la mise par écrit des connaissances. Les chirurgiens, en reprenant les écrits arabes, réintroduisent les auteurs antiques.

Dans ces traités, la trépanation est employée pour soigner les traumatismes de la tête. Les chroniques permettent de

# Histoire des Neurosciences

supposer d'autres motivations à l'intervention dont le soin de troubles psychiatriques et neurologiques. Quatre modes d'actions sur l'os sont évoqués : le grattage, la perforation, la découpe et le sciage.

Si les sources écrites semblent montrer un intérêt croissant au cours du Moyen Âge pour la chirurgie, les témoignages archéologiques sont peu nombreux. Les crânes étudiés montrent une bonne concordance avec les textes pour les modes opératoires. Les analyses paléopathologiques amènent à privilégier l'hypothèse d'un traitement de troubles neurologiques et non de traumatismes, montrant un décalage entre l'image donnée par les textes et l'analyse des ossements. Cette absence de concordance des sources, si elle n'est pas en l'état actuel expliquée, montre l'importance de la pluridisciplinarité dans l'étude de l'histoire du soin.

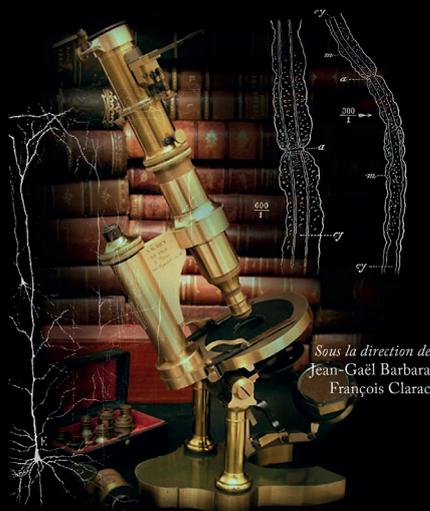
[samuel.bedecarrats@etu.univ-tours.fr](mailto:samuel.bedecarrats@etu.univ-tours.fr)

## RÉFÉRENCES

- (1) Huard, P.-A. & Grmek, M. D. (1966). Mille ans de chirurgie en Occident : Ve-XVe siècles, par Pierre Huard, Mirko Drazen Grmek. R. Dacosta Impr. la Lithographie parisienne.
- (2) Jacquart, D. & Micheau, F. (1996). La médecine arabe et l'Occident médiéval. Maisonneuve & Larose.
- (3) Demaitre, L. (1975). Theory and practice in medical education at the University of Montpellier in the thirteenth and fourteenth centuries. *J. Hist. Med. Allied Sci.* 30, 103–123.
- (4) Bullough, V. L. (1959). Training of the Nonuniversity-Educated Medical Practitioners in the Later Middle Ages. *J. Hist. Med. Allied Sci.* 14, 446–458.
- (5) Guenée, B. (2016). La folie de Charles VI : Roi Bien-Aimé., CNRS.
- (6) Giraud, C. (2004). La trépanation : étude de cette pratique chirurgicale au Moyen Âge. *Paleobios* 13.
- (7) Gourevitch, D. (1995). Les voies de la connaissance: la médecine dans le monde romain. *Hist. Pensée Médicale En Occident* 1, 94–122.
- (8) Perrot, R. (1982). Les blessures et leur traitement au Moyen Âge d'après les textes médicaux anciens et les vestiges osseux (grande région Lyonnaise). Université Claude Bernard.
- (9) Alduc-Le Bagousse, A. & Pilet, C. (1990). Les nécropoles de Giberville (Calvados) fin du Ve siècle - fin du VIIe siècle ap. J.-C. : Tiré-à-part de Christian Pilet, Armelle Alduc-Le Bagousse *Archéologie médiévale* Tome XX. Editions du Centre national de la recherche scientifique. Paris.
- (10) Franckaert, B. (2014). Santé et pratiques médicales des Bretons insulaires et continentaux du Haut Moyen Âge (V-X<sup>e</sup> siècles) : revue de la littérature ouverte, analyse croisée des données historiques et archéologiques. 397.
- (11) Giot, P.-R. & Cogné, J. (1951). La nécropole de Saint-Urnel-en-Plomeur (Finistère). Fouilles de 1946-1950. *Gallia* 9, 1–19.
- (12) Giot, P.-R. & Monnier, J.-L. (1977). Le cimetière des anciens Bretons de Saint-Urnel ou Saint-Saturnin en Plomeur (Finistère). *Gallia* 35, 141–171.
- (13) Noizet, H. (2007). La fabrique de la ville: espaces et sociétés à Tours, IXe-XIIIe siècle. Publications de la Sorbonne.
- (14) Dufay, B. & Gaultier, M. (2011). Premier bilan des fouilles archéologiques du prieuré de Saint-Cosme à La Riche près de Tours. *Bull. Société Archéologique Touraine* 83–104.
- (15) Coqueugnot, H., Desbarats, P., Dutailly, B., Panuel, M. & Dutour, O. (2009). Les outils de l'imagerie médicale et de la 3D au service des maladies du passé. *Virtual Retrospect.* 177–180.

## LE CERVEAU AU MICROSCOPE

La neuroanatomie française aux XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles



Sous la direction de  
Jean-Gaël Barbara  
François Clarac

**HERMANN**  
Histoire des sciences

Parution de l'ouvrage : *Le cerveau au microscope : la neuroanatomie française aux XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles*, J.G. Barbara, F. Clarac (éds.), Paris, Hermann, 2017, avec les textes suivants : Introduction (Jean-Gaël Barbara et François Clarac), Charles-Philippe Robin et ses recherches sur la structure des nerfs (Andrée Tixier-Vidal), Claude Bernard et le microscope (Jean-Gaël Barbara), Ranvier, l'anatomie générale microscopique et ses recherches sur les cellules nerveuses (Jean-Gaël Barbara), L'essor de la neuropathologie au service de la clinique à la Salpêtrière (1862-1923) (Olivier Walusinski et Jacques Poirier), Jules Bernard Luys, de l'analyse factuelle à une vision systémique de l'axe cérébro-spinal (André Parent), Albert Gombault, l'histologiste de Charcot (François Clarac), Des premiers travaux histologiques de l'école de la Salpêtrière aux nouvelles études anatomiques du tournant du XX<sup>e</sup> siècle (Jean-Gaël Barbara), Georges Marinesco neurologue, neurohistologiste et neuropathologiste (Jacques Poirier et Martin Catala), Georges Marinesco et la théorie du neurone, les Balkans et le microscope (Alexandru Marinescu et Matei Marinescu), L'œuvre scientifique de Jean Nageotte (Jacques Taxi), René Couteaux et l'étude de la synapse (Shigeru Tsuji et Jean-Gaël Barbara), L'œuvre scientifique de René Couteaux (Jacques Taxi), Shigeru Tsuji, maître d'œuvre dans l'histochimie de la synapse cholinergique (Philippe Anglade et Yamina Larabi-Godinot), L'apport de la microscopie électronique à la neuroanatomie (Jacques Taxi et Jean-Gaël Barbara), Constantino Sotelo à l'école de l'histologie parisienne (Jean-Gaël Barbara), Un parcours de neurocytologie fonctionnelle (Jacques Taxi), La neuroanatomie et la question des volumes cérébraux (1800-1950) (Michel Thireau), D'un cerveau à l'autre : carnets de voyages et digressions (Jacques Repérant).

**À la suite de la publication de l'article de Jean-Claude Dupont « La maladie de Parkinson : histoire et valeur heuristique d'une maladie » dans le numéro 53 de la Lettre, Abdelhamid Benazzouz et Christian Gross chercheurs à Institut des Maladies Neurodégénératives (CNRS UMR 5293, Centre Broca Nouvelle-Aquitaine Université de Bordeaux) ont souhaité réagir et apporter le complément d'information suivant :**

## LA STIMULATION À HAUTE FRÉQUENCE DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE

ABDELHAMID BENAZZOUZ & CHRISTIAN GROSS (Institut des maladies neurodégénératives, CNRS UMR 5293, Université de Bordeaux, 146 Rue Léo-Saignat, Bordeaux)

L'idée de stimuler à haute fréquence (SHF) le noyau sous-thalamique (NST) est née de la recherche fondamentale et pré-clinique chez des modèles animaux de la maladie. Sur la base des données expérimentales chez le rongeur et le primate non-humain, un modèle de l'organisation anatomo-fonctionnelle du circuit moteur incluant les ganglions de la base, le thalamus et le cortex a été établi. Dans ce circuit moteur, il a été montré que le NST occupe une place centrale et stratégique dans le réseau et joue un rôle clé dans le contrôle du mouvement. En utilisant le glutamate comme neurotransmetteur, le NST exerce une activité tonique excitatrice sur les structures de sortie des ganglions de la base, ce qui est à l'origine de l'inhibition des mouvements anormaux indésirables. Et lorsque ce tonus excitateur des neurones du NST devient exagéré, les mouvements peuvent être inhibés de façon exagérée, comme c'est le cas de l'akinésie dans la maladie de Parkinson. Il a été montré que la dégénérescence des neurones dopaminergiques chez le rat et le singe provoque une hyperactivité des neurones du NST qui se traduit par une augmentation de la fréquence de décharge et/ou la manifestation de l'activité en bouffées de décharge oscillatoire, considérée comme la signature pathologique des neurones du NST dans la maladie de Parkinson.

En se basant sur ce principe d'hyperactivité des neurones du NST, Bergman et ses collaborateurs (1) ont montré que

la lésion de ce noyau chez le singe rendu parkinsonien par le MPTP, induit une amélioration des déficits moteurs en parallèle avec la manifestation de mouvements anormaux involontaires. Ces effets secondaires rendaient impossible l'utilisation thérapeutique chez les patients Parkinsoniens de cette technique lésionnelle irréversible. Afin d'éviter ces effets secondaires, nous avons remplacé la lésion par une approche réversible qui consiste à stimuler électriquement le NST. Nous avons montré que la SHF ( $\geq 100$ Hz) du NST induit une amélioration fonctionnelle spectaculaire des déficits moteurs chez des singes MPTP (2). Le degré d'amélioration des symptômes moteurs était similaire à celui observé après traitement à la L-Dopa sans fluctuation. L'avantage de cette technique chirurgicale repose sur le contrôle des effets secondaires. Ces études princeps ont été à l'origine du transfert de cette approche neurochirurgicale chez les patients parkinsoniens avec une efficacité thérapeutique stable dans le temps malgré l'évolution de la maladie (3).

Le succès de la SHF dans le traitement de la maladie de Parkinson a ouvert la voie à son utilisation pour d'autres pathologies cérébrales pharmaco-résistantes telles que la dystonie primaire, le syndrome de Gilles de la Tourette et les troubles obsessionnels compulsifs.

[abdelhamid.benazzouz@u-bordeaux.fr](mailto:abdelhamid.benazzouz@u-bordeaux.fr)  
[christian.gross@u-bordeaux.fr](mailto:christian.gross@u-bordeaux.fr)

### RÉFÉRENCES

- (1) Bergman H., Wichmann T. and DeLong M.R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436-1438. doi:10.1126/science.2402638.
- (2) Benazzouz A., Gross C., Féger J., Boraud T. and Bioulac B. (1993) Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 5, 382-389.
- (3) Faggiani E., Benazzouz A. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: From history to the interaction with the monoaminergic systems. *Prog Neurobiol.* 2017, 151:139-156.

# 11<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience

7-11 July 2018 | Berlin, Germany

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)  
Hosted by The German Neuroscience Society



The 20<sup>th</sup> Anniversary of FENS  
Where European neuroscience meets the world

## SAVE THE DATE

FENS Forum 2018 has an exciting scientific programme, together with special interest events, satellite events, networking events, business meetings and much more.

List of themes:  Development • Excitability, synaptic transmission, network functions • Disorders of the nervous system • Sensory and motor systems • Sleep, autonomic and neuroendocrine systems • Cognition and behaviour • Computational neuroscience • Novel Methods and Technology Development.

### KEY DATES

- **Regular registrations deadline: 20 June 2018.**
- **On-site registrations will be available from 21 June 2018.**



## Musique & Cerveau

| COORDONNÉ PAR JÉRÉMY DANNA, NATHALIE MANDAIRON  
ET ANNABELLE RÉAUX-LE GOAZIGO

La musique est présente dans toutes les sociétés humaines. Son origine exacte, encore mal connue, date de Néandertal, le plus vieil instrument retrouvé ayant 35 000 ans.



### Introduction

Art de mêler les sons et les silences, rythmes et mélodies, la musique résonne de manière singulière dans notre tête. Ne pouvant se résumer à des sons agréables à l'oreille, la musique est un système bien plus complexe, impliquant à la fois perception, mémoire, langage et motricité. Le nombre d'études neuroscientifiques s'intéressant à la musique n'a cessé de croître depuis ces 30 dernières années. Ce Dossier propose de faire le point des principaux travaux menés actuellement en France sur ce thème, à la fois d'un point de vue fondamental et appliqué. À la suite d'une description précise des circuits neuronaux de l'audition en deux volets (N. Michalski & C. Petit), ce Dossier présentera des travaux sur la perception de la musique (E. Bigand) et sur ses troubles au niveau perceptif (A. Caclin & B. Tillman) et émotionnel (A. Pralus, B. Tillman & A. Caclin). De la perception d'une simple note à intervalle régulier à la Sonate Clair de lune de Beethoven, il s'agira également de mieux comprendre l'impact de la musique sur nos mémoires (H. Platel & M. Grousard) et de savoir si la musique peut être considérée comme un langage à part entière ou entièrement à part (B. Poulin-Charronnat & P. Perruchet). Quoi qu'il en soit, la musique s'avère très précieuse pour aider à mieux percevoir le langage (F. Clément), à mieux l'apprendre ou mieux le rééduquer (M. Besson & M. Barbaroux). Enfin, au-delà des liens étroits entre musique et langage, un nombre croissant de travaux révèle la musique en tant qu'outil thérapeutique indispensable, que ce soit pour la patiente dans le coma (F. Perrin & L. Heine) ou pour celui qui n'arrive pas à se mouvoir correctement (V. Bégel, F. Puyjarinet & S. Dalla Bella).

### CIRCUITS NEURONAUX DE L'AUDITION : RAPIDITÉ ET PRÉCISION TEMPORELLE

NICOLAS MICHALSKI <sup>(1,2,3)</sup> &

CHRISTINE PETIT <sup>(1,2,3,4,5)</sup> (<sup>1</sup>Unité de Génétique et Physiologie de l'Audition, Institut Pasteur, Paris, <sup>2</sup>UMRS 1120, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Paris, <sup>3</sup>Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, Complexité du Vivant, Paris, <sup>4</sup>Syndrome de Usher et Autres Atteintes Rétino-Cochléaires, Institut de la Vision, Paris, <sup>5</sup>Collège de France, Paris)

Le système auditif des vertébrés est apparu tardivement au cours de l'évolution, il y a environ 400 millions d'années. L'audition a constitué un avantage sélectif déterminant pour échapper aux prédateurs, détecter d'éventuelles proies, de jour comme de nuit, et pour communiquer entre congénères. Parce que le langage et la perception de la musique sont fondés sur l'audition, ils confèrent à ce sens un statut particulier dans l'évolution des fonctions cognitives des hominidés. Toutes ces tâches perceptives reposent sur deux propriétés étroitement liées des circuits neuronaux de l'audition : la rapidité et la précision temporelle de leur fonctionnement. L'information sonore met 20 à 30 ms chez l'homme pour atteindre le cortex auditif, une durée très courte, qui peut se révéler déterminante face à un danger imminent. Pour localiser les sources sonores dans le plan horizontal, les neurones auditifs du tronc cérébral analysent des différences dans les temps d'arrivée du son à l'une et l'autre oreille avec une précision de l'ordre de 10  $\mu$ s chez l'homme (1).

De plus, le système auditif analyse de façon quasi-instantanée le contenu temporel et spectral des sons : enveloppe temporelle et structure fine, fréquence fondamentale et harmonique.

Les voies auditives (Fig. 1) s'étendent depuis les cellules sensorielles de la cochlée, responsables de la transduction mécano-électrique par laquelle l'onde de pression du son est convertie en potentiel électrique de récepteur, jusqu'au cortex auditif. Les neurones afférents des cellules sensorielles de l'audition, ou neurones auditifs primaires, codent fidèlement l'information temporelle des stimuli sonores. Cette information est progressivement transformée le long des voies auditives, jusqu'à produire une perception auditive dans les relais corticaux. Nous envisagerons dans un premier temps les propriétés générales des circuits neuronaux de l'audition qui sous-tendent la précision temporelle exceptionnelle de leur fonctionnement, en décrivant en particulier l'olive supérieure du tronc cérébral, puis nous discuterons des propriétés du cortex auditif, qui préserve une certaine précision temporelle mais dont les microcircuits se distinguent de ceux des autres relais auditifs notamment par une plus grande plasticité synaptique. Le traitement cortical de l'information sonore ne se limite pas à l'analyse fine des paramètres acoustiques mais comporte entre autres une analyse statistique des sons naturels permettant l'identification des sources sonores physiologiquement pertinentes au sein d'un environnement bruyant. De plus, le système auditif central est régulé de façon dynamique par des boucles de rétrocontrôle et des processus de neuromodulation associés par exemple à l'attention. Ces aspects ne seront pas discutés ici.

## 1. Principes d'organisation du système auditif à l'origine de sa rapidité et de sa précision temporelle

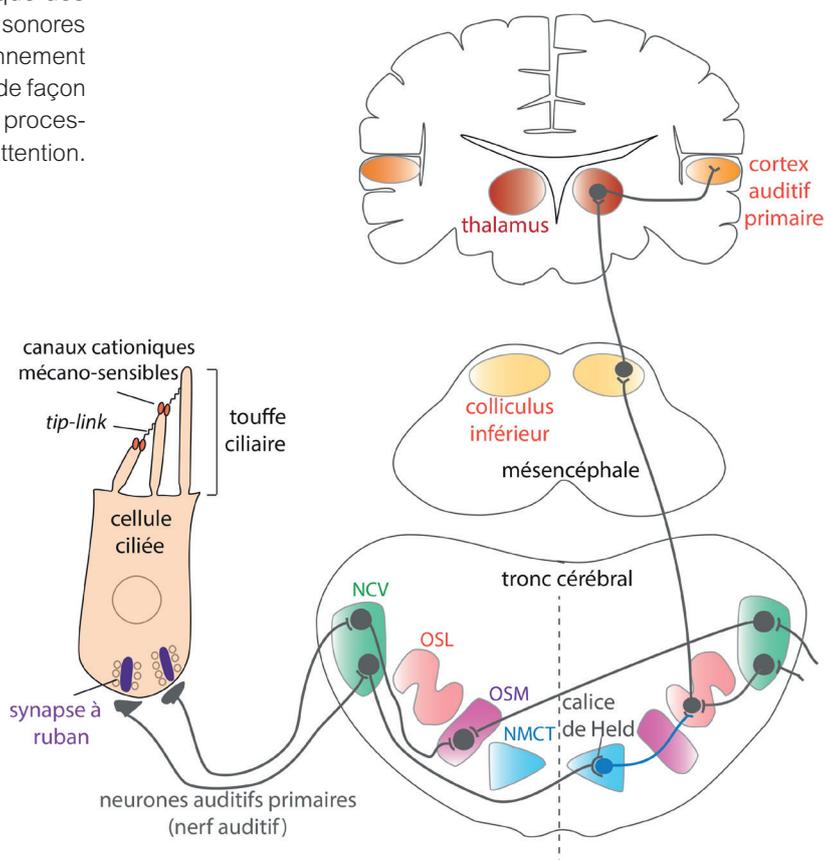
### Une organisation spatiale de l'analyse spectrale.

Avant même la transduction du signal sonore par les cellules sensorielles de l'audition, l'information spectrale (qui détermine en particulier la perception de la hauteur et du timbre des sons) est distribuée spatialement du fait des propriétés mécaniques de la membrane basilaire, sur laquelle reposent les cellules sensorielles de l'audition. La fréquence de résonance de la membrane basilaire change de manière continue le long de son axe longitudinal. En fonction de leur position le long de cet axe, les cellules sensorielles vont être stimulées de façon maximale pour des sons comportant cette composante fréquentielle. Les propriétés structurelles (notamment l'architecture de leur touffe ciliaire) et fonctionnelles de ces cellules, varient elles aussi continuellement le long de ce même axe, et contribuent à l'accord en fréquence de leur réponse. Ces propriétés confèrent à l'organe sensoriel

une organisation dite tonotopique, dans laquelle les différentes fréquences qui composent les sons complexes sont analysées à des positions différentes le long de la cochlée (les hautes fréquences étant détectées à sa base, et les basses fréquences à son apex). Cette tonotopie est maintenue tout le long des voies auditives jusqu'au cortex auditif primaire. En répartissant ainsi spatialement l'information spectrale de l'onde sonore dès l'organe sensoriel périphérique, le système auditif traite en parallèle un grand nombre de canaux spectraux dont il peut analyser les modulations d'intensité de manière indépendante et avec une grande finesse temporelle.

### Des récepteurs sensoriels mécano-sensibles

Les cellules sensorielles de la cochlée (dites cellules ciliées, Fig. 1) possèdent une antenne mécanique de réception des vibrations, la touffe ciliaire, composée de microvillosités rigides (improprement appelées stéréocils), organisées en trois rangées de taille croissante. En réponse à une vibration de la membrane basilaire (amplitude de l'ordre du nm) induite par le son, le mouvement oscillant de la touffe ciliaire entraîne la variation périodique de la tension de liens fibreux apicaux



**Figure 1 - Système auditif**

Schéma des circuits neuronaux ascendants de l'audition. Abréviations : NCV, noyau cochléaire ventral; OSL, olive supérieure latérale; OSM, olive supérieure médiane; NMCT, noyau médian du corps trapézoïde. Note : les relais excitateurs sont représentés en gris et le relais inhibiteur principal post-synaptique au calice de Held est représenté en bleu.

(en anglais tip-links) qui relie le sommet d'un stéréocil au côté du stéréocil adjacent appartenant à la rangée de taille supérieure. Ces variations périodiques de la tension des liens apicaux provoquent directement l'alternance d'ouverture et fermeture de canaux cationiques mécano-sensibles, localisés dans la membrane des stéréocils, et dont le délai d'ouverture est de l'ordre de la microseconde (2, 3). L'entrée périodique de cations dans la cellule sensorielle par ces canaux la dépolarise, entraînant la fusion de vésicules synaptiques contenant du glutamate avec la membrane plasmique, et la production de potentiels d'action dans les neurones auditifs primaires. Cette synapse, dite « à ruban » (une structure dense aux électrons autour de laquelle sont associées des vésicules synaptiques), présente des spécificités structurales et moléculaires permettant la libération très rapide et prolongée du glutamate (4), qui se produit en phase (cycle par cycle) avec la stimulation sonore jusqu'à des fréquences du son de l'ordre de 4 kHz.

### Un circuit neuronal divergent

La cochlée ne comporte qu'un nombre limité de cellules sensorielles, quelques milliers, un nombre très faible comparé à la centaine de millions de cellules photoréceptrices de la rétine. En raison de l'organisation tonotopique de la cochlée, seules quelques dizaines de cellules sensorielles sont typiquement stimulées par un son pur (i.e. monofréquentiel). Cependant, chaque cellule sensorielle forme des contacts synaptiques avec environ une quinzaine de neurones auditifs primaires qui se distinguent, en particulier, par leurs seuils de réponse. L'information sonore traitée dans la cochlée est donc transmise au système nerveux central par un total d'environ 50 000 neurones primaires. Chacun d'eux établit des contacts synaptiques avec quelques neurones du noyau cochléaire du tronc cérébral (premier relais des voies auditives) et chaque neurone du noyau cochléaire reçoit des afférences provenant de plusieurs neurones auditifs primaires. Le noyau cochléaire comporte de nombreux types de neurones, qui diffèrent par leurs caractéristiques morphologiques et fonctionnelles. À leur tour, les neurones du noyau cochléaire envoient leurs projections axonales vers d'autres noyaux à travers trois stries acoustiques (ventrale, intermédiaire, et dorsale). On ne compte pas moins d'une quinzaine de noyaux cibles du noyau cochléaire qui s'étagent entre l'olive supérieure, située dans le tronc cérébral, et le thalamus (5). Cette distribution de l'information permet un traitement simultané des différents paramètres de l'onde sonore aux étages suivants des voies auditives.

### Une analyse binaurale de l'information sonore dès le second relais central

Dans le système auditif, la décussation d'une partie des axones véhiculant l'information sensorielle se produit dès les axones issus du noyau cochléaire. Cette organisation permet au système auditif d'effectuer précocement une comparaison des sons parvenant aux deux oreilles. Le rôle de cette comparaison, qui semble se poursuivre à chaque relais du système auditif, n'est pas complètement éclairci.

Néanmoins, au niveau du tronc cérébral, son rôle dans la localisation dans le plan horizontal de la source sonore est aujourd'hui bien établi, et elle joue un rôle important dans la ségrégation des objets sonores en milieu bruyant.

### Des synapses géantes pour une transmission fiable de l'information sonore

Une autre particularité des circuits auditifs est la présence récurrente de connexions synaptiques géantes dans différents relais du tronc cérébral. C'est le cas de certains neurones auditifs primaires qui projettent leurs axones sur les neurones en buisson du noyau cochléaire ventral en formant des terminaisons de grande taille, des neurones globulaires en buisson du noyau cochléaire ventral, qui projettent leurs axones sur le noyau médian du corps trapézoïde contralatéral en formant les synapses les plus volumineuses du système nerveux central (calices de Held), ou encore des neurones 'pieuvre' du noyau cochléaire ventral postérieur, qui projettent sur le noyau ventral du lemnisque latéral en formant des terminaisons de grande taille. Le calice de Held enrobe littéralement le corps cellulaire du neurone post-synaptique, et contient jusqu'à 300 zones actives de libération du neurotransmetteur, le glutamate. Cette configuration anatomique permet une transmission particulièrement rapide et fiable des potentiels d'action d'un neurone au neurone suivant.

### 2. Circuits de la localisation de la source sonore : un exemple de vitesse et de précision temporelle

Un des relais des voies auditives dont les propriétés d'analyse temporelle sont les plus fines est l'olive supérieure, impliquée dans l'intégration de l'information provenant de chacune des deux oreilles. Un son émis à gauche de la tête parvient à l'oreille gauche plus rapidement et avec une intensité plus forte qu'à l'oreille droite. Ces différences (appelées indices binauraux) permettent une perception de la position d'une source sonore dans le plan horizontal, dont la précision est de l'ordre de 3 degrés chez les humains ; cette précision repose sur une sensibilité de la réponse neuronale à des différences de niveau sonore parvenant à l'une et l'autre oreille de l'ordre du dixième de dB, et à des différences de temps d'arrivée de l'onde sonore (i.e. décalage de phase) de 20 microsecondes environ, soit un cinquantième de la durée d'un potentiel d'action.

Les indices binauraux sont analysés par des circuits spécialisés qui intègrent les potentiels d'action provenant des neurones des deux noyaux cochléaires (6). Des neurones sensibles aux différences de temps se trouvent dans l'olive supérieure médiane. La réponse de ces neurones dépend d'afférences ipsilatérales et contralatérales, excitatrices et inhibitrices. D'autres neurones, sensibles à la différence d'intensité, sont localisés dans l'olive supérieure latérale ; ils comparent l'excitation qu'ils reçoivent du noyau cochléaire ipsilatéral à l'inhibition d'origine contralatérale qu'ils reçoivent *via* les calices de Held du noyau du corps trapézoïde médian (Fig. 1). Ainsi, les neurones de l'olive supérieure latérale sont excités par les sons parvenant à l'oreille ipsilatérale, et progressivement inhibés à mesure que l'intensité des sons

parvenant à l'oreille contralatérale augmente, ce qui les rend naturellement sensibles aux différences acoustiques de niveau sonore entre les deux oreilles.

Les capacités de traitement temporellement très précises des neurones de l'olive supérieure sont intimement liées aux spécialisations morphologiques de ces neurones : le diamètre important des axones, leur degré de myélinisation, et les différentes spécialisations synaptiques (synapses géantes), augmentent la vitesse de transmission du signal. Ce lien entre les propriétés cellulaires des circuits neuronaux, les propriétés fonctionnelles du système (réponses précises dans le temps), et le comportement de l'organisme (localisation d'une source sonore), est particulièrement évident dans le cas de la perception binaurale, et explique en partie le grand intérêt de la communauté scientifique pour ces circuits.

### 3) Microcircuits du cortex auditif : précision temporelle et plasticité

Alors que l'organisation des circuits auditifs sous-corticaux présente de nombreuses similitudes chez les vertébrés, le néocortex cérébral est la région qui a évolué le plus récemment. Cette région, présente chez tous les mammifères, a connu une expansion récente dans le lignage humain, qui semble à l'origine du développement de ses fonctions cognitives les plus avancées. Les études fonctionnelles *in vivo* effectuées dans différents modèles animaux tels que le singe, les rongeurs, ou encore le furet, ont permis de dégager quelques grandes propriétés des neurones du cortex auditif. La précision temporelle de la réponse des neurones y est largement maintenue. En revanche, leur réponse est non linéaire. Il est ainsi très difficile de prédire la réponse d'un neurone cortical à un son complexe à partir de sa réponse aux sons monofréquentiels qui le composent (7). De plus, le cortex présente aussi le plus grand niveau de plasticité. Cette plasticité, maximale pendant la période critique du développement, demeure tout au long de la vie. Elle façonne les microcircuits neuronaux afin d'optimiser leurs réponses aux sons environnementaux. Une illustration de cette plasticité est la formation de la carte tonotopique du cortex auditif primaire chez le jeune rat en fonction de son environnement acoustique (8), ou encore la façon dont se réorganisent les circuits du cortex auditif consécutivement à la pose d'un implant cochléaire (9), un dispositif stimulant directement le nerf auditif et permettant ainsi de court-circuiter la cochlée en cas de surdité profonde.

Néanmoins, les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent cette plasticité et l'organisation des réseaux corticaux sont très mal connus. Nous venons de découvrir le premier exemple d'une population de neurones inhibiteurs spécifique du cortex auditif. Ces neurones expriment au cours de leur développement précoce, depuis leur naissance dans le sous-pallium jusqu'à leur destination finale dans le cortex auditif, deux protéines apparentées aux cadhérines, *cdhr15* et *cdhr23* (10), qui sont aussi les deux protéines qui forment les tip-links entre les stéréocils des cellules ciliées (Fig. 1). Ils expriment ultérieurement la parvalbumine, et forment une fraction importante de l'un des trois grands types

de neurones inhibiteurs du cortex. Au cours du développement chez la souris, l'augmentation du nombre de neurones exprimant la parvalbumine coïncide avec la fermeture de la période critique auditive. La sous-population de neurones exprimant la parvalbumine et exprimant préalablement les deux protéines apparentées aux cadhérines au cours du développement précoce pourrait donc être impliquée dans la plasticité du cortex auditif pendant la période critique. La compréhension des mécanismes qui sous-tendent cette plasticité passe par la poursuite de l'identification moléculaire des sous-populations neuronales spécifiques du cortex auditif. Ce travail permettra de développer de nouveaux outils autorisant la manipulation fonctionnelle de chacune de ces populations par des outils d'optogénétique, condition nécessaire pour caractériser leurs rôles dans les microcircuits corticaux et leur contribution à différentes tâches perceptives.

### Conclusions et perspectives

La cochlée et les premiers relais auditifs du tronc cérébral effectuent l'extraction des caractéristiques physiques des sons avec une grande rapidité et précision temporelle. Les principes du traitement de l'information sonore dans ces premiers relais neuronaux sont aujourd'hui assez bien connus. En revanche, ils le sont beaucoup moins dans les relais suivants. Les travaux que nous venons de décrire ouvrent de nombreuses pistes à explorer pour tenter de comprendre les mécanismes par lesquels le système auditif traite les sons et permet une perception de la scène auditive. Les efforts récents dans le choix de modèles animaux avec des comportements auditifs bien identifiés, les progrès dans la compréhension des principes du traitement des sons complexes tels que les sons naturels ou musicaux par le système auditif, et le développement d'outils génétiques ciblant spécifiquement certaines populations neuronales, devraient permettre de combler en partie cette lacune.

[nicolas.michalski@pasteur.fr](mailto:nicolas.michalski@pasteur.fr)

[christine.petit@pasteur.fr](mailto:christine.petit@pasteur.fr)

### REMERCIEMENTS

Nous remercions Jean-Pierre Hardelin, Jacques Boutet de Monvel, Boris Gourévitch et Victor Bénichoux pour leurs commentaires et la relecture de ce texte.

Les travaux sur le rôle des protéines apparentées aux cadhérines dans le cortex auditif ont été réalisés grâce au Prix Emergence et à la subvention SEIZEAR de la fondation Agir Pour l'Audition (N.M.), des subventions LIGHT4DEAF (ANR-15-RHUS-0001) et LabEx LIFESENSES (ANR-10-LABX-65) dans le cadre de la deuxième vague «Investissements d'Avenir» de l'ANR, et des subventions du Conseil Européen de la recherche (ERC-2011-ADG\_294570 à C.P.), de la fondation BNP Paribas, de FAUN-Stiftung, et de LHW-Stiftung.

### RÉFÉRENCES

- (1) Mills AW (1958) *J Acoust Soc Am* 30:237-246.
- (2) Fettiplace R & Hackney CM (2006) *Nature reviews. Neuroscience* 7 (1): 19-29.
- (3) Hudspeth AJ (2005) *Comptes rendus biologies* 328 (2): 155-162.
- (4) Fuchs PA (2005) *The Journal of physiology* 566 (Pt 1):7-12.
- (5) Cant NB & Benson CG (2003) *Brain research bulletin* 60 (5-6):457-474.
- (6) Grothe B, et al. (2010) *Physiological reviews* 90 (3):983-1012.
- (7) Mizrahi A, et al. (2014) *Current opinion in neurobiology* 24 (1):103-110.
- (8) Zhang LI, et al. (2001) *Nature neuroscience* 4 (11):1123-1130.
- (9) Klinke R, et al. (1999) *Science* 285 (5434):1729-1733.
- (10) Libé-Philippot B, et al. (2017) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114 (30):7765-7774.

## LA PERCEPTION DE LA MUSIQUE

EMMANUEL BIGAND (LEAD, CNRS - Université Bourgogne Franche-Comté - UMR 5022, Institut Marey, I3M, Dijon )

La musique est une structure acoustique complexe qui se développe dans le temps, parfois sur des durées très longues. À la différence du langage et des sons de l'environnement, les sons musicaux ne renvoient à aucune réalité extérieure, ce qui ne les empêche pas d'avoir un effet psychologique puissant sur ceux qui les écoutent. La nature de ces effets varie d'une culture à l'autre. Dans certaines cultures traditionnelles, la musique peut contribuer au développement de la pensée magique (éloigner les animaux dangereux pour la tribu par exemple). En occident, on considère qu'elle a le pouvoir de moduler les états psychologiques des auditeurs et on l'utilise souvent pour réguler ses émotions dans la vie quotidienne (1). Par quel mystère une structure sonore totalement abstraite peut-elle acquérir un tel pouvoir sur le cerveau humain ?

### L'analyse des scènes auditives musicales

Comme toute stimulation auditive, le son musical est décomposé sur la membrane basilaire de la cochlée et chacune de ses composantes (fréquences) est encodée aux différents endroits de cette membrane (tonotopie). Lorsque plusieurs instruments jouent, les composantes fréquentielles des notes qu'ils produisent se mélangent. La « note » de musique n'existe donc pas. Les notes que nous entendons forment, avant toute autre chose, une texture dont la richesse, la granulosité et la dynamique temporelle sont en soi porteurs d'expression. La musique est avant toute chose une texture sonore qui peut induire des sensations subjectives, des émotions, au même titre que pourrait le faire le contact de différents tissus sur la peau. On peut penser que la musique instrumentale imite à ce stade les expressions de la voix humaine. Dans bien des cas, la qualité spectro-temporelle de la voix renseigne sur l'état émotionnel du locuteur. Il en va de même en musique et c'est la raison pour laquelle des fragments musicaux très brefs (50 ms) suffisent à induire un sentiment, une émotion (2).

L'analyse des scènes sonores va opérer en musique selon les mêmes principes que ceux décrits par A. Bregman (3) pour l'analyse des scènes auditives : l'auditeur identifie les instruments présents et il peut assez rapidement suivre les mélodies et les rythmes joués par chacun d'eux, dans la mesure toutefois où la pièce musicale exécutée reste simple. De tout temps et dans de nombreuses cultures, les musiciens ont joué avec ces processus d'analyses auditives pour créer des effets sonores, des illusions perceptives au caractère expressif. Dans les premières mesures de la partita en mi majeur pour violon seul, JS Bach crée par exemple l'illusion auditive que le violon se dédouble, ce qui est troublant pour l'oreille, mais également très expressif. En Sardaigne,

les bergers combinent leur voix pour faire fusionner les harmoniques dans le registre aigue d'une voix féminine. Cette fusion crée virtuellement le chant d'une femme absente qui compense leur isolement du reste du village. La musique contemporaine, et tout particulièrement la musique spectrale, a développé une esthétique moderne en jouant avec ces processus d'analyse des scènes auditives, et c'est la raison pour laquelle le compositeur Pierre Boulez avait convié le chercheur Albert Bregman à le rejoindre lors de la création de l'Institut de Recherche et de Coordination Acoustique et Musique à Paris (IRCAM).

### La perception des organisations musicales

À l'issue de cette analyse de scène, les notes musicales sont reconstruites dans le cerveau de l'auditeur et celui-ci peut percevoir différentes organisations sur la dimension de la hauteur, du temps, de l'intensité et du timbre. En occident, les dimensions de la hauteur et du rythme sont prédominantes et la recherche s'est focalisée sur les mécanismes qui conduisent à percevoir et mémoriser ces organisations. La perception de la hauteur des sons est dominée par le phénomène d'équivalence d'octave qui découpe le continuum sonore en intervalles réguliers d'octave. Dans toutes les cultures du monde, cet intervalle d'octave est lui-même découpé par plusieurs notes (5, 7 ou 12, selon les langages musicaux) qui définissent des intervalles discrets de hauteur. La taille exacte de ces intervalles peut varier d'une culture à l'autre ce qui peut donner une sensation de fausseté lorsque l'on écoute des musiques extra-européennes. Lorsque nous entendons une mélodie, notre oreille enregistre une série d'intervalles de hauteurs qui sera stockée en mémoire. La même série d'intervalles joués à partir d'une note de départ plus aiguë ou plus grave (transposition) ne modifiera pas l'identité perceptive. À la différence des oiseaux, l'oreille humaine est en effet plus sensible à la hauteur relative des notes, qu'à leurs hauteurs absolues. Certaines personnes peuvent mémoriser la hauteur absolue des notes et, pour les musiciens, le nom correspondant à chacune de ces notes. On dira qu'elles ont l'oreille absolue. Avoir une telle perception peut présenter des avantages lorsque l'on doit réaliser une dictée musicale, mais c'est un réel inconvénient lorsque l'on doit jouer de la musique ancienne par exemple sur un autre diapason plus grave que celui en vigueur aujourd'hui. L'oreille absolue nous fait alors entendre des notes un demi ton plus bas (pour un diapason 415) que le nom des notes écrites sur la partition.

L'oreille intègre l'information mélodique de façon plus synthétique en stockant en mémoire le contour mélodique formé par la succession des intervalles ascendants et descendants. Généralement, tout le monde peut percevoir si une mélodie préserve le contour mélodique mais non les intervalles d'un air connu (fausse transposition) ou si elle préserve les deux informations (vraie transposition). Ces codages (intervalle et contour) fournissent une description superficielle de la mélodie mais ne rendent pas compte de sa dynamique interne. Dans de nombreuses cultures, les notes sont perçues au sein d'une hiérarchie très stricte.

## The Pink Panther theme – Henri Mancini



Figure 1 - Notes créant des tensions caractéristiques dans le thème «la panthère rose»

En occident, nous entendons une mélodie en référence à une note fondamentale, « la tonique », qui sert de point d'ancrage pour la perception. C'est la raison pour laquelle notre système musical est dénommé le système tonal. La tonique, est donc le chef de la troupe des notes, et elle partage son pouvoir avec d'autres notes telle que la « dominante » qui, comme son nom l'indique, domine les autres notes. Les notes hiérarchiquement importantes sont entendues par notre oreille occidentale comme des points de références cognitifs. Les autres notes sont comprises par l'auditeur comme des ornements qui s'accrochent à ces points. Ces rapports hiérarchiques entre les notes créent des dynamiques musicales qui donnent des sensations de tension musicale et de détente musicale. Si l'on stoppe une mélodie sur une note ornementale, la tension perçue est forte et l'auditeur ressentira la nécessité perceptive de poursuivre la mélodie pour résoudre cette tension. Les notes « bleues » du blues correspondent très exactement à des notes ornementales qui créent une tension caractéristique du style « blues ». Dans le thème « la panthère rose » (Figure 1), les notes bleues indiquées par une flèche verticale (v) sur la partition, créent des tensions qui confèrent à ce thème son côté humoristique goguenard si caractéristique. On peut montrer que tous les auditeurs occidentaux entendent ces hiérarchies de hauteurs (4). Celles-ci définissent une structure profonde, sous-jacente à la succession des sons, qui est l'équivalent musical des organisations syntaxiques du langage.

### Le traitement de la syntaxe musicale

Les organisations syntaxiques en musique ne dépendent pas uniquement des hiérarchies de hauteurs : elles dépendent également des hiérarchies métriques définies par le rythme. Le rythme contient deux aspects perceptifs distincts : d'une part la durée des notes (noire, croche, double croche etc.), et d'autre part la régularité temporelle qui sous-tend la succession des notes : cette régularité définit la métrique. L'auditeur est très sensible à cette régularité ce qui le conduit souvent à battre du pied et à danser en rythme avec la musique. Ces organisations temporelles sont également hiérarchiques dans la mesure où la musique peut contenir plusieurs niveaux de régularité. L'auditeur perçoit ces différents niveaux de régularité et il peut, le plus souvent, battre du pied à différentes vitesses, chacune correspondant à un niveau d'organisation hiérarchique distinct, ce qui lui permet de distinguer sans

difficulté le rythme d'une valse (à 3 temps) de celui d'un tango (à 4 temps).

La conjugaison des hiérarchies de hauteurs et de métrique définit une organisation musicale syntaxique très fortement hiérarchisée qui guide la perception de l'auditeur dans le temps. Il existe donc en musique un réseau abstrait de relations entre les notes, et entre les accords qui dessine une arborescence structurelle virtuelle qui oriente et conduit la perception dans le temps (5).

La musique est donc une structure fortement abstraite qui conduit le cerveau à représenter des réseaux de relations entre les notes, et ces réseaux sont plus importants même que les données sensibles. Il existe donc en musique, tout comme dans le langage, une structure « profonde » qui est bien différente de la structure de surface perçue par notre oreille. La preuve en est que l'on peut définir, en musique comme dans le langage, des séquences musicales identiques en surface mais totalement différentes par leur structure profonde, et des séquences musicales totalement différentes par leurs structures de surface et ... identiques de par leur structure profonde (6, 7). La forme musicale du thème varié (thème et variations), que l'on retrouve à foison dans le jazz par exemple, illustre ce dernier aspect. Les variations ont des notes et des rythmes différents du thème, mais notre cerveau retrouve derrière ces différences apparentes l'identité du thème connu.

### La musique : une mathématique sonore au service des émotions

La musique se présente donc à notre cerveau comme une forme de mathématique sonore, tout aussi abstraite car elle ne renvoie à rien de connu dans le monde extérieur, et qui est également très subtilement organisée. Faire écouter à un enfant les différentes variations de Mozart sur le thème « Ah vous dirais je maman » constitue donc un excellent moyen de stimuler ses capacités d'abstraction bien avant qu'il soit en âge de faire des mathématiques. Mais la musique diffère des mathématiques dans la mesure où le traitement de sa structure génère des expériences sensibles et émotionnelles. Trois types d'intelligence sont donc constamment sollicités lorsque nous percevons la musique : l'intelligence du son, qui consiste à effectuer l'analyse complexe des scènes sonores musicales, l'intelligence des structures, qui consiste à entendre l'organisation syntaxique sous-jacente à la musique, et l'intelligence sensible qui consiste à ressentir de façon expressive ces organisations. L'interprétation musicale illustre combien ces trois types d'intelligence interagissent de façon complice lors de l'écoute. Il suffit que l'interprète change des caractéristiques du signal acoustique des sons musicaux, pour que ces changements aient des répercussions importantes sur la structure de l'œuvre, et modifient en conséquence les émotions ressenties par l'auditeur. Le lecteur pourra ainsi comparer les interprétations des variations Goldberg par le pianiste Glenn Gould en début et en fin de carrière pour réaliser combien le caractère

du thème de ces variations change considérablement en fonction de l'interprétation. Percevoir la musique consiste fondamentalement à percevoir des expressions qui se situent au-delà des données audibles. La musique n'a pas de finalité informationnelle comme le langage, mais elle n'en demeure pas moins une forme abstraite de communication.

[Emmanuel.Bigand@u-bourgogne.fr](mailto:Emmanuel.Bigand@u-bourgogne.fr)

#### RÉFÉRENCES

- (1) Juslin, P. & Sloboda, J. (2001) *Music & Emotion*, Oxford University Press
- (2) Filipic, S. & Tillmann, B., (2010). *Psychonomic Bulletin & Review*, 17 (3), 335-341.
- (3) Bregman, A. (1994) *Auditory Scene Analysis*, MIT press
- (4) Krumhansl, C. (2001). *Cognitive foundation of musical pitch*, Oxford University Press,
- (5) Lerdahl, F. & Jackendoff, R. (1983) : *The generative theory of tonal music*, MIT Press
- (6) Bigand E, (1994) : Contribution de la musique aux recherches sur la cognition auditive humaine, in *Penser les sons*, McAdams, S. & Bigand, E., (Eds), PUF.
- (7) McAdams (2015) : *Perception et cognition de la musique*, Vrin, Paris

## QUAND LE CERVEAU MUSICAL DYSFUNCTIONNE : LES AMUSIES ACQUISES ET CONGÉNITALES

ANNE CACLIN<sup>(1,2)</sup> & BARBARA TILLMANN<sup>(1,2)</sup>  
<sup>1</sup>Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon; CNRS, UMR5292; INSERM, U1028; Lyon, F-69000, <sup>2</sup>Université-Lyon 1, Lyon, F-69000

La fausse note d'un pianiste amateur fait sourire -ou grimacer- toute l'assistance, ou presque. Presque seulement, car pour 1 à 4 pourcents de la population, la musique est comme une langue étrangère. Ces difficultés de perception (et de production) de la musique sont regroupées sous le terme « amusie », phénomène dont l'étude systématique est plutôt récente, et qui nous éclaire sur les bases cérébrales de la perception musicale.

### Qu'est-ce-que l'amusie ?

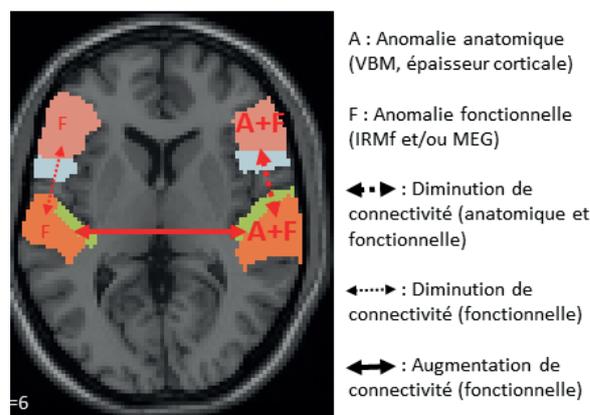
L'amusie est un trouble des compétences musicales. Il existe en fait une grande diversité de formes d'amusie : troubles de la perception des mélodies, du rythme, de la mémoire musicale, déficits de production, de lecture de notes... On peut donc parler « des » amusies. Les formes les plus étudiées sont les déficits de la perception musicale, qui peuvent être diagnostiqués grâce à une batterie de tests d'écoute développée par l'équipe d'Isabelle Peretz, la Montreal Battery for the Evaluation of Amusia<sup>1</sup> [MBEA, (1)], batterie qui sonde différentes dimensions de la perception musicale (hauteur, rythme, métrique, notamment).

L'amusie peut survenir suite à une lésion cérébrale (consécutives à un AVC, une tumeur, etc.), on parle alors d'amusie acquise. Des cas d'amusie ont ainsi été décrits dans la littérature de neurologie dès le XIX<sup>e</sup> siècle. Plus récemment, de nombreux travaux ont révélé l'existence de formes neu-

rodéveloppementales de l'amusie, appelées dans ce cas amusies congénitales. Au-delà de ces formes où les symptômes musicaux sont au premier plan, l'amusie peut être retrouvée, associée à des déficits plus envahissants, dans d'autres troubles neurodéveloppementaux, neurologiques, ou psychiatriques.

### Les amusies acquises

Les recherches étudiant l'amusie acquise consistent d'une part en la description de cas où les symptômes musicaux sont remarquables et parfois isolés (sans déficit verbal associé, par exemple), et d'autre part en des études de cohortes de patients avec des localisations de lésion relativement homogènes, qui renseignent en particulier sur les structures cérébrales clés du traitement de la musique. L'observation de cas de double dissociation entre déficits musicaux et verbaux [voir par exemple (2)] a été l'un des fondements de l'émergence des neurosciences de la musique, en montrant que les réseaux cérébraux recrutés sont en partie distincts des réseaux cérébraux du traitement langagier. De même, le traitement des sons de l'environnement semble en partie dissocié du traitement de la musique. La patiente I.R. [décrite dans (2)], qui présente des lésions bilatérales temporo-frontales, ne peut plus reconnaître des airs familiers, ni comparer des mélodies, ni chanter, alors que son traitement du langage est pratiquement intact, de même que la reconnaissance des sons de l'environnement.



**Figure - Altérations corticales dans l'amusie congénitale**

Les principales anomalies anatomiques et fonctionnelles rapportées dans la littérature (VBM : Morphométrie Voxel-par-Voxel ; IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle ; MEG : Magnéto-encéphalographie) sont schématisées sur une coupe transverse. Ces anomalies concernent les gyri frontaux inférieurs (partie operculaire, en rose, et triangulaire, en bleu), et les cortex auditifs (gyri de Heschl, en vert, et gyri temporaux supérieurs, en orange), ainsi que leur connectivité, avec des altérations plus marquées dans l'hémisphère droit.

<sup>1</sup>Elle est également utilisée pour trouver des participants amusiques pour les recherches sur ce sujet, voir: [http://www-crnl.univ-lyon1.fr/Test\\_Auditif/](http://www-crnl.univ-lyon1.fr/Test_Auditif/)

Les études de patients amusiques ont révélé une très grande diversité de symptômes [revue dans (3)], avec des déficits touchant 1) le traitement des dimensions perceptives pertinentes pour la musique (hauteur, timbre, rythme), 2) le traitement des structures musicales (comme la tonalité ou la métrique), 3) la mémoire musicale et la reconnaissance de pièces familières, 4) les émotions (voir l'article de Pralus et al. dans ce dossier), ainsi que 5) la lecture de notes ou la production musicale (chez des patients musiciens pour ces derniers cas). Des dissociations peuvent être observées entre ces différents domaines, par exemple entre hauteur et rythme, ou entre hauteur (discrimination d'intervalles de hauteur) et structure tonale. L'étude des localisations des lésions des patients atteints d'amusie montre que la musique recrute de larges réseaux fronto-temporo-pariétaux (et limbiques). Les études de patients cérébro-lésés et d'imagerie cérébrale sont en faveur d'une implication des deux hémisphères cérébraux dans le traitement de la musique, avec une asymétrie en faveur de l'hémisphère droit, surtout pour le traitement de la hauteur.

## Les amusies congénitales

Les personnes atteintes d'amusie congénitale ont des difficultés à détecter une fausse note, y compris dans leur propre production chantée, à reconnaître une musique familière sans l'aide des paroles, et à mémoriser même de brèves mélodies sur un court laps de temps. L'étude de l'amusie congénitale est devenue plus systématique grâce à l'utilisation de la MBEA comme outil diagnostique dans différents pays. L'amusie congénitale est liée à un trouble de la perception et de la mémoire des hauteurs des notes (4). Par exemple, les participants amusiques ont des seuils de détection de changement de hauteur et des seuils de discrimination de la direction de changements de hauteur plus élevés (moins bons) que des participants contrôles non-musiciens. Un résultat robuste est la grande difficulté à réaliser des tâches de mémoire à court terme de mélodies, alors que la mémorisation de séquences verbales est aussi bonne que celle des contrôles (5). Le déficit du traitement de la hauteur a des conséquences au-delà de la sphère musicale, puisque la hauteur est aussi importante, par exemple, pour la perception de la prosodie dans la parole, et les variations de hauteur sont porteuses de sens dans les langues tonales. Toutefois, les déficits de traitement de la hauteur dans l'amusie congénitale semblent plus prononcés pour des *stimuli* musicaux que verbaux [revue dans (4)].

Au-delà de la caractérisation comportementale du phénomène, les recherches récentes sur l'amusie congénitale se sont attachées à comprendre les corrélats neuroanatomiques et neurophysiologiques de ce trouble, apportant un éclairage nouveau sur le fonctionnement du « cerveau musical ». Des mesures de morphométrie voxel-par-voxel (VBM) et d'épaisseur corticale, à partir d'IRM, ont montré des anomalies dans le gyrus frontal inférieur et dans le cortex auditif (dans la partie supérieure du lobe temporal), avec une prédominance de ces anomalies dans l'hémisphère droit. Ces anomalies anatomiques dans le réseau fronto-temporal s'accompagnent

de déficits fonctionnels, observés en IRMf ou en Magnéto-Encéphalographie (MEG) lors de l'écoute de sons ou leur rétention en mémoire à court terme. Les résultats des études convergent vers un déficit de la connectivité entre le gyrus frontal inférieur et le cortex auditif dans l'amusie congénitale, observé même dans des enregistrements de repos en IRMf. Lors de l'encodage de mélodies, nous avons observé une diminution de la connectivité rétrograde du cortex frontal vers le cortex auditif chez des participants amusiques (6), soulignant l'importance des interactions au sein du réseau fronto-temporal dans le traitement de la hauteur tonale.

Si cette forme d'amusie congénitale, caractérisée par un déficit de perception et de mémoire de la hauteur, a été la plus étudiée à ce jour, des travaux récents mettent en lumière d'autres troubles neurodéveloppementaux de la perception et de la production musicale, en particulier des formes d'arythmie (7), soulignant un certain degré de dissociation entre le traitement des informations temporelles et de hauteur. De plus, en l'absence de déficit de la perception musicale, on observe des cas d'anhédonie musicale congénitale (voir l'article de Pralus et al. dans ce dossier), caractérisés par une perte sélective du plaisir associé à l'écoute de la musique. Dans l'amusie congénitale, ce plaisir peut être préservé, avec par exemple près de la moitié des participants amusiques ayant des habitudes d'écoute musicale comparables à celles de contrôles (8).

## Troubles musicaux dans les pathologies neuro-développementales et neurologiques

Des déficits du traitement musical ont été rapportés dans différents syndromes neurodéveloppementaux ou neurologiques où des déficits touchant la sphère langagière sont au premier plan [revue dans (3)]. Par exemple, des déficits du traitement de la hauteur ou du rythme sont observés dans les troubles du langage chez l'enfant. Nous avons également montré une atteinte de la perception musicale dans le syndrome de Landau-Kleffner, une épilepsie de l'enfant et l'adolescent entraînant une agnosie verbale. En revanche, le traitement musical peut être relativement voire, très bien préservé dans certains troubles envahissants du développement comme les troubles du spectre autistique et tout particulièrement dans le syndrome de Williams. Cette préservation s'observe aussi dans certaines démences, en particulier la maladie d'Alzheimer. Étant donné l'intérêt grandissant pour une utilisation thérapeutique de la musique, il semble aujourd'hui nécessaire de pouvoir caractériser les compétences musicales des patients afin de pouvoir orienter au mieux la remédiation.

## Vers une remédiation des troubles musicaux ?

Différents résultats expérimentaux permettent de proposer des pistes pour une remédiation des déficits musicaux. Tout d'abord, dans les amusies congénitales et acquises, malgré les déficits importants observés dans des tâches testant explicitement les compétences musicales, on observe une relative préservation de traitements implicites des informations musicales. Par exemple, un paradigme d'amorçage

permet de révéler des traitements distincts de structures harmoniques plus ou moins stables, malgré l'absence de reconnaissance explicite de la stabilité de ces structures (9). Par ailleurs, différentes manipulations de stimuli musicaux et de leur présentation permettent d'améliorer les performances de participants amusiques, telles que la présentation de ces stimuli à un rythme plus lent ou accompagnés de stimulations visuelles synchrones. L'effet de la durée de présentation des stimuli suggère un déficit du traitement des informations musicales rapides dans l'amusie congénitale (10), qui pourrait traduire un temps d'encodage plus long. L'utilisation de ces résultats dans des protocoles d'entraînement perceptif ouvre des perspectives pour le développement de nouveaux outils pour la remédiation de la cognition auditive non-verbale.

anne.caclin@inserm.fr  
barbara.tillmann@cncrs.fr

#### RÉFÉRENCES

- (1) Peretz I et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 999, pp. 58–75, Nov. 2003.
- (2) Peretz I et al. *Can. J. Exp. Psychol. Rev. Can. Psychol. Exp.*, vol. 51, no. 4, pp. 354–368, Dec. 1997.
- (3) Tillmann B et al. 'Musical Connections: Music Perception and Neurological Deficits', in *The Routledge Companion to Music Cognition*, New York, NY: Routledge, 2017.
- (4) Tillmann B et al. *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 129, pp. 589–605, 2015.
- (5) Tillmann B et al. *Brain Cogn.*, vol. 71, no. 3, pp. 259–264, Dec. 2009.
- (6) Albouy P et al. *Brain J. Neurol.*, vol. 136, no. Pt 5, pp. 1639–1661, May 2013.
- (7) Phillips-Silver J et al. *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 5, pp. 961–969, Apr. 2011.
- (8) Omigie D et al. *Music Percept. Interdiscip. J.*, vol. 30, no. 1, pp. 1–18, Sep. 2012.
- (9) Tillmann B et al. *Cogn. Neuropsychol.*, vol. 24, no. 6, pp. 603–622, Sep. 2007.
- (10) P. Albouy, et al. *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 18861, Jan. 2016.

## LES ÉMOTIONS MUSICALES ET LEURS TROUBLES

AGATHE PRALUS<sup>1,2</sup>, BARBARA TILLMANN<sup>1,2</sup>, ANNE CACLIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon; CNRS, UMR5292 ; INSERM, U1028 ; Lyon, <sup>2</sup>Université Lyon 1, Lyon

### Introduction

La musique a une signification émotionnelle et, plus généralement, l'ambiance sonore a souvent un effet sur notre humeur. La musique nous aide à communiquer, à exprimer nos sentiments et même à développer notre empathie. Des recherches en psychologie et neurosciences cognitives essaient de comprendre le fonctionnement des émotions musicales, chez le sujet sain, mais aussi plus récemment chez des patients atteints de pathologies diverses (troubles neurologiques et neurodéveloppementaux, pertes auditives, ...). Ceci a permis d'affiner notre compréhension des émotions musicales -et des réseaux cérébraux sous-jacents- et pourrait permettre à terme une meilleure prise en charge des patients.

### Les émotions musicales chez le sujet sain

Dans la musique, il existe un petit nombre d'émotions universellement reconnues comme la joie, la peur, la colère, la tristesse et parfois la sérénité. Toutefois, il est évident que la musique peut évoquer une bien plus grande richesse d'émotions difficiles à caractériser, avec une infinité de gradations de valence et d'énergie. Chacune de ces émotions est en lien avec les paramètres acoustiques des sons musicaux, comme la hauteur, la brillance ou la rugosité d'un son, et avec des structures musicales, comme le mode (majeur ou mineur) (1).

Grâce à des expériences de catégorisation des émotions musicales, il a été possible de mettre en place des études de neuroimagerie. Ainsi, on a pu observer les réseaux neuroaux sous-tendant la perception et le ressenti des émotions musicales chez des participants sains. Les émotions musicales recrutent un large réseau intégrant les voies auditives, mais surtout le système limbique, bien connu pour son rôle dans la perception des émotions. Par exemple, lorsque l'on éprouve un frisson de plaisir en écoutant une mélodie, *l'insula* et le striatum sont fortement activés. L'hippocampe et le cortex orbitofrontal participent également au décodage de l'émotion musicale en relation avec la mémoire à long terme. Des études en imagerie par résonance magnétique ont aussi pu démontrer que l'écoute d'une musique pouvait activer le cortex moteur, probablement via le phénomène d'entraînement avec les structures temporelles. Ainsi, un lien fort existe entre la musique et le corps. Par exemple, le rythme d'une mélodie peut influencer le rythme cardiaque et la respiration. Or ceux-ci peuvent être eux-mêmes responsables de changements émotionnels. Il peut donc être compliqué de mettre en lien directement l'écoute d'une musique avec une réaction émotionnelle type.

L'étude des émotions musicales dans différentes pathologies a d'abord aidé à mieux comprendre les mécanismes cérébraux de la perception et du ressenti des émotions musicales. Ce n'est que récemment que des travaux se sont intéressés à la perception des émotions musicales dans des pathologies du système nerveux central et des pathologies reliées à l'audition dans le but d'améliorer les conditions de vie et le traitement des patients.

### Emotions musicales et déficits du système nerveux central

La perception des émotions musicales a été étudiée dans de nombreuses pathologies affectant le système nerveux central. En effet, dans ces pathologies, les patients ressentent des difficultés cognitives plus ou moins fortes et leur perception des émotions musicales peut être perturbée ou bien conservée.

#### Troubles neurologiques

##### - Lésions cérébrales

Plusieurs études ont analysé des patients ayant subi un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) qui ont reporté des difficultés

au niveau de la perception ou du ressenti des émotions musicales. En particulier, l'anhédonie musicale correspond à la perte de ressenti d'émotions lors de l'écoute de la musique. Celle-ci a été reportée, par exemple, chez un patient présentant une lésion au niveau du gyrus temporal (Figure 1) (2). Celui-ci était tout de même capable de reconnaître les émotions, mais ne pouvait plus les ressentir. Toutefois, de telles études reportant des cas isolés sont parfois difficiles à interpréter. Pour mettre en évidence les réseaux de la perception des émotions musicales, d'autres études se sont concentrées sur des groupes de patients présentant les mêmes types de lésions cérébrales. Par exemple, des patients présentant une lésion au niveau du lobe temporal antéro-médian ont montré des difficultés à reconnaître la peur et la sérénité lors de tâches de reconnaissance d'émotions musicales (3). Ainsi, même s'ils semblent être en rémission, ces patients peuvent encore avoir des difficultés cognitives pour des fonctions complexes, comme la perception des émotions musicales.

## - Démences

Les démences sont des maladies qui touchent 5 à 8 % de la population, surtout chez les personnes âgées. La principale démence étudiée en relation avec des problèmes musicaux est la démence fronto-temporale [4]. Ces patients ont plus de difficultés à reconnaître les émotions musicales que des participants contrôles appariés en âge, éducation et éducation musicale. Certains patients reportent des changements de goûts musicaux au cours de la maladie, avec notamment une perte de plaisir à écouter de la musique. Ces changements ont été corrélés avec une perte de matière grise, surtout au niveau de l'insula, de l'amygdale et de certaines régions corticales, comme par exemple le lobe temporal antérieur. Toutefois, toutes les démences ne présentent pas ces mêmes déficits de perception et d'appréciation de la musique. En effet, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont montré une certaine capacité préservée à reconnaître les émotions musicales, mais aussi une forte réaction émotionnelle face à la musique (4). Mieux comprendre les altérations et préservations des émotions musicales permettra un meilleur soin apporté aux patients.

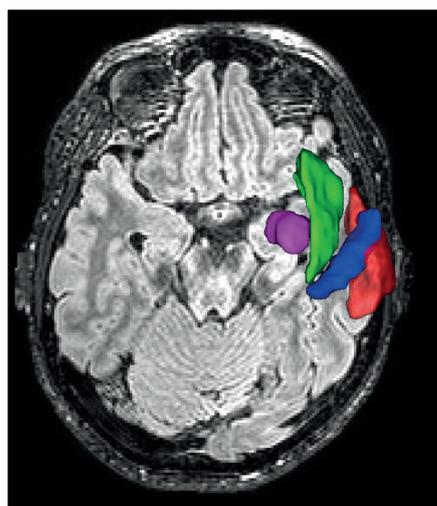
## Déficits neurodéveloppementaux

Deux déficits neurodéveloppementaux ont été associés à des difficultés liés aux émotions musicales. Récemment, il a été découvert un trouble spécifique lié au ressenti des émotions musicales, nommé l'anhédonie musicale congénitale. Les participants atteints ont démontré un plaisir diminué lors de l'écoute de musique, et cette anhédonie est spécifique de la musique, elle n'affecte pas le plaisir de recevoir de l'argent, par exemple. Toutefois, ces patients sont toujours capables de reconnaître les émotions musicales (5). Ces patients ont une activation plus faible du nucleus accumbens associée à une connectivité plus faible entre le striatum et le cortex auditif, spécifiquement lors de l'écoute de musique (6). Ces résultats montrent que le système de la récompense, activé par la musique en général, ne l'est plus dans le cas de l'anhédonie musicale, probablement

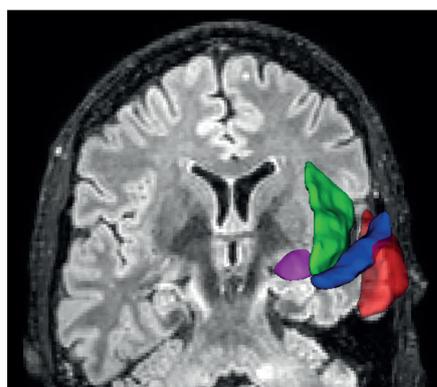
dû à une diminution de connexion entre les aires auditives et limbiques. D'autre part, dans l'amusie congénitale, un déficit de perception et production musicale (voir l'article d'A. Caclin et B. Tillmann sur l'amusie dans ce chapitre), on observe seulement un léger déficit de reconnaissance des émotions musicales. L'amusie congénitale et l'anhédonie musicale congénitale illustrent parfaitement la dissociation possible entre la reconnaissance et le ressenti des émotions lors de l'écoute de la musique.

D'autres études sur la musique et des déficits neurodéveloppementaux plus envahissants, comme les troubles du spectre de l'autisme, ont été menées. Chez les sujets atteints d'autisme, toutes les études ne montrent pas le même degré de déficit face aux émotions musicales. Par exemple, à l'écoute de musique joyeuse, leur cerveau s'active différemment des contrôles, au niveau des régions dorsolatérales et frontales. Toutefois, ces sujets répondent émotionnellement à la musique, leur éveil face à une musique préférée étant similaire à celles de contrôles (7). Ces résultats reflètent une diversité de réactions émotionnelles à la musique probablement liée à un large spectre des troubles de l'autisme, les aspects des émotions testées et les tâches utilisées.

## Coupe horizontale



Insula  
Amygdale  
Gyrus de Heschl  
Lésion



## Coupe frontale

Figure 1 - Représentation 3D d'une lésion au niveau du gyrus temporal d'un patient atteint d'anhédonie musicale. Figure adaptée de Hirel et al., 2014.

## Émotions musicales après une perte périphérique de l'audition

En cas de perte périphérique sévère de l'audition, l'implant cochléaire restaure partiellement le signal arrivant au cortex auditif, mais certains indices de hauteur sont moins bien restitués. C'est pourquoi les patients implantés comprennent le langage, mais ont plus de difficultés pour la perception de la musique, surtout pour reconnaître les émotions (8). Toutefois, leur ressenti des émotions semble être plutôt conservé, surtout pour la joie, probablement grâce à d'autres indices dans la musique notamment rythmiques. Chez certains patients, une prothèse auditive est installée en plus de l'implant sur l'oreille non implantée. Grâce à ce dispositif, les patients ont une meilleure résolution des fréquences graves. Ainsi, les patients ont rapporté ressentir plus de plaisir en écoutant de la musique et reconnaissent mieux les émotions musicales que les implantés unilatéraux uniquement. En conclusion, bien que l'implantation permette une perception de la musique, celle-ci reste inférieure à celle des sujets contrôles. Cela a un effet direct sur la reconnaissance des émotions musicales chez les patients.

### Conclusion

Bien que les corrélats neuronaux des émotions musicales soient plus fortement étudiés depuis quelques dizaines d'années, ce n'est que récemment que les mécanismes de perception et de ressenti de ces émotions ont été élucidés chez le sujet sain. L'expérience personnelle et la mémoire jouent un rôle essentiel dans cette perception, mais les émotions musicales sont aussi en lien avec l'acoustique du matériel entendu. Plus récemment, certaines études ont cherché à comprendre les possibles déficits liés aux émotions musicales dans de nombreuses pathologies. Ces déficits peuvent être reliés à un problème soit de perception (de reconnaissance) des émotions musicales, soit de ressenti de ces émotions.

En revanche, dans certaines pathologies associées à des problèmes de communication et de perception émotionnelle (autisme, démences), la préservation des capacités émotionnelles pour la musique pourrait permettre une meilleure prise en charge de ces patients. Depuis peu, les thérapeutes utilisant la musique et les neuroscientifiques collaborent pour mettre au point des approches thérapeutiques utilisant la musique et basée sur des données neuroscientifiques, pour adapter cette approche à chaque patient, et pour mieux déterminer les améliorations cognitives, sensorielles et émotionnelles de ces patients (9). Contrairement à la pharmacologie, la musique est une technique douce qui vise à restaurer les fonctions cognitives des patients. Par exemple, chez des patients atteints d'Alzheimer, cette approche utilisant la musique basée sur les neurosciences a montré des effets positifs sur l'humeur des patients (10).

agathe.pralus@ens-lyon.fr  
barbara.tillmann@cnr.fr  
anne.caclin@inserm.fr

### REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé grâce aux subventions de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-11-BSH2-001-01 attribuée à B. Tillmann et A. Caclin, ANR-14-CE30-0001-01 attribuée à A. Caclin, et ANR-16-CE28-0012-02 attribuée à B. Tillmann). Ce travail a été réalisé dans le cadre du LabEx CeLya (« Centre Lyonnais d'Acoustique », ANR-10-LABX-0060) et du LabEx Cortex (« Construction, Fonction Cognitive et Réhabilitation du Cortex, ANR-11-LABX-0042) de l'Université de Lyon, au sein du programme « Investissements d'avenir » (ANR-11-IDEX-0007) dirigé par l'Agence Nationale de la Recherche.

### RÉFÉRENCES

- (1) S. Frühholz, et al, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 68: 96-110, mai 2016.
- (2) C. Hirel et al. *Rev. Neurol. (Paris)*, 170 (8-9): 536-540, sept. 2014.
- (3) N. Gosselin, et al. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.*, 47 (9): 1116-1125, oct. 2011.
- (4) A. Baird & S. Samson *Prog. Brain Res.*, 217: 207-235, 2015.
- (5) E. Mas-Herrero, et al. *Curr. Biol.*, 24 (6): 699-704, mars 2014.
- (6) N. Martínez-Molina, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 113 (46) : E7337-E7345, nov. 2016.
- (7) A. Caria, et al. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991, 21 (12): 2838-2849, déc. 2011.
- (8) A. Lehmann & S. Paquette, *Audit. Cogn. Neurosci.*, p. 343, 2015.
- (9) W. L. Magee & L. Stewart, *Front. Hum. Neurosci.*, 9: 2015.
- (10) E. Bigand et B. Tillmann *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1337: vii-ix, mars 2015.

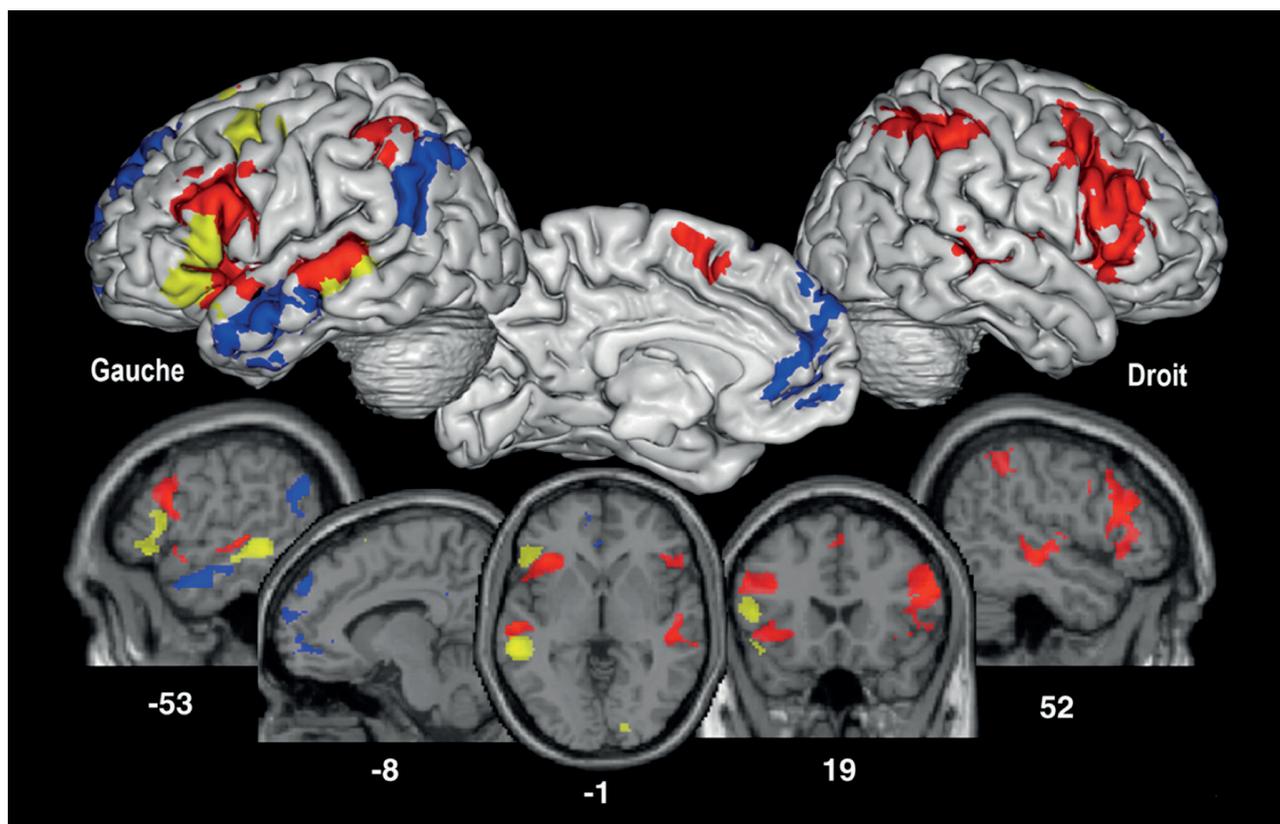
## MUSIQUE ET MÉMOIRES

HERVÉ PLATEL & MATHILDE GROUSSARD  
(Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen)

La mémoire pour la musique est-elle spéciale ? Il est fréquent d'observer dans diverses maladies neurologiques que la mémoire pour des informations musicales semble peu fragile. Les travaux des neurosciences cognitives montrent que l'apprentissage musical est une activité particulièrement engageante pour toutes nos mémoires.

### Des mémoires musicales ?

Au sein de notre cerveau, mémoire et musique entretiennent des liens particuliers. La musique est un Art du temps : ainsi pour apprécier pleinement l'écoute d'une œuvre, il est nécessaire de maintenir en mémoire immédiate les éléments déjà perçus et de les comparer avec le répertoire des musiques déjà entendues dans notre vie. De nombreux airs musicaux constituent d'ailleurs des repères importants de notre vie personnelle et aident souvent à structurer la chronologie de notre autobiographie. Si les théories cognitives distinguent différents répertoires du fonctionnement de la mémoire (épisodique, sémantique, procédurale...), c'est d'une part, que les observations des patients amnésiques à la suite d'une maladie du cerveau montrent qu'il est possible qu'un seul de ces registres soit altéré alors que les autres continuent d'être opérants, ce qui plaide pour une autonomie de fonctionnement entre différentes mémoires, et d'autre part que les études utilisant les techniques de neuroimagerie cérébrale ont montré que l'activité du cerveau



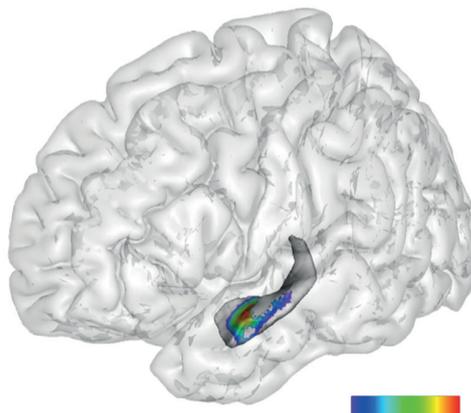
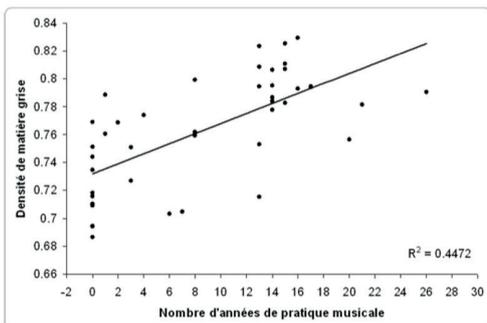
**Figure 1** - Résultats montrant les régions du cerveau impliquées pour une épreuve de mémoire sémantique musicale (en rouge), et pour une épreuve de mémoire sémantique verbale (en bleu). En jaune les régions cérébrales communes pour la musique et le langage (4).

pouvait être différente suivant le type de tâche de mémoire demandé aux participants. Nous avons par exemple montré que la signature d'activité cérébrale était clairement distincte entre une tâche de mémoire sémantique musicale (dire si une mélodie était plus ou moins connue) et une tâche de mémoire épisodique musicale (se souvenir d'une mélodie particulière déjà entendue pendant l'expérience), alors même que le matériel musical est le même dans les deux conditions (1). Cependant, bien que la plupart des études mettent l'accent sur les particularités de chaque forme de mémoire, cela ne signifie pas qu'il n'existe pas d'interaction ni de recouvrement entre elles. Cette question du recouvrement entre mémoires et domaines d'expression de la mémoire est notamment intéressante à étudier à partir du matériel musical, qui constitue une alternative aux tests d'explorations classiquement employés en neuropsychologie utilisant le langage ou des stimuli visuels. En particulier la question de l'autonomie neurofonctionnelle entre les représentations linguistiques et musicales, postulée sur la base d'observations de patients cérébrolésés présentant des dissociations de déficits entre les deux domaines, a donné lieu à des résultats parfois contradictoires en neuroimagerie, notamment en raison des difficultés d'abolir les associations verbales lors de l'identification ou la reconnaissance de l'écoute de musiques chez les participants de ces expériences. Ainsi, sur la base de quatre études avec des paradigmes et

des *stimuli* différents (1,2,3,4), nous montrons que la spécificité fonctionnelle de la mémoire sémantique musicale ne tient pas tant à l'activité isolée d'une région déterminée, qu'à la conjonction de l'activité de deux grands réseaux neuraux droits et gauches, correspondant aux différentes facettes de cette mémoire (Figure 1). Le premier constat intéressant est le caractère distribué de la mémoire musicale, qui lui donnerait ainsi sa force par rapport aux connaissances strictement verbales impliquant un réseau cérébral plus spécifique, ce qui expliquerait la résistance parfois spectaculaire de la mémoire musicale aux pathologies cérébrales, notamment la maladie d'Alzheimer (5). L'autre constat est que langage et musique sont deux fonctions qui présentent une forme d'autonomie, mais aussi qui partagent des ressources communes (régions temporales et préfrontales), ce qui est là aussi intéressant à considérer afin de comprendre pourquoi la musique peut s'avérer être un levier thérapeutique pour la rééducation des troubles du langage comme la dyslexie, ou les troubles aphasiques moteurs.

### Les circuits de la mémoire stimulés par la pratique musicale

S'il n'y a pas « Une mémoire musicale » à proprement parler, faire de la musique est en revanche une activité où beaucoup d'expressions différentes de la mémoire sont sollicitées quasiment en même temps. En effet, un instrumentiste lors



**Figure 2 -** Corrélation significative entre le nombre d'années de pratique musicale et la densité de substance grise dans la partie antérieure de l'hippocampe (Inserm U1077).

d'une performance sollicite la mémoire suivant deux grands axes : 1- Un axe chronologique car il doit à la fois faire appel à des connaissances et apprentissages passés (mémoire à long terme), et en même temps maintenir la continuité des informations de la pièce qu'il est en train d'exécuter (mémoire à court terme/de travail), 2- Un axe lié au degré de conscience associé aux informations (telles que la connaissance de l'œuvre et les intentions de l'auteur, la partition, les positions des doigts, contextes émotionnels et d'apprentissages...) qui seront convoquées volontairement ou pas pour nourrir son interprétation. Ainsi certains contenus de la mémoire (motrice, perceptive, sémantique, épisodique) seront tour à tour traités sur un mode conscient/explicite ou inconscient/implicite. Pourtant, de façon assez surprenante, les premières études de neuroimagerie, réalisées auprès de musiciens, ne montraient pas un impact clair de la pratique musicale sur les régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement mnésique mais principalement sur les dimensions perceptives et motrices. En 2010, nous avons mis en évidence des activations cérébrales plus importantes chez les sujets musiciens par rapport aux non-musiciens lors d'une tâche où les participants devaient indiquer sur une échelle en 4 points leur degré de familiarité pour des extraits musicaux. Ces activations sont retrouvées au niveau d'un vaste réseau comprenant entre autres, la partie antérieure de l'hippocampe, les régions occipitales et orbito-frontales ainsi que la partie supérieure du gyrus temporal postérieur (6). De façon inattendue, notre étude révèle que sur l'ensemble du cerveau les différences anatomiques (densité de substance grise) les plus importantes entre les musiciens et les non musiciens de notre échantillon se situent au niveau de l'hippocampe, région clé de la mémoire. Des analyses complémentaires montrent que l'augmentation de densité de substance grise dans ces régions est corrélée avec le nombre d'années de pratique mais pas avec l'âge de début d'apprentissage (Figure 2). De plus, dans une étude plus récente (7), nous avons réalisé une analyse des modifications structurales auprès de sujets adultes jeunes présentant un nombre d'années de pratique musicale plus ou moins important : non-musiciens (0), musiciens débutants (1-8 ans), intermédiaire (9-14 ans), expert (+15 ans). Nous avons pu constater que les modifications de volume de substance grise ne suivent pas toutes la même dynamique. Certaines régions sont modifiées graduellement, avec une augmentation du volume de substance grise observée dès

les premières années de pratique, telles que l'hippocampe gauche et les régions frontales moyennes et supérieures droites ; alors qu'au niveau des régions temporales moyennes droites, de l'*insula*, de l'aire motrice supplémentaire et du cortex cingulaire postérieur un plus grand nombre d'années de pratique semble nécessaire pour produire une modification de volume de substance grise significative. Par ailleurs, des analyses sophistiquées de connectivité fonctionnelle montrent que l'augmentation de l'expertise dans le domaine de la musique potentialise et renforce la communication entre régions cérébrales impliquées dans la mémoire (8). Ces observations, chez des musiciens jeunes, laissent à penser que la pratique musicale pourrait contribuer à stimuler, voire peut-être préserver, les mécanismes de mémoire sensibles au vieillissement. Si un certain nombre de travaux suggèrent cette possibilité chez des personnes ayant fait de la musique de nombreuses années (9, 10), il reste encore des études à faire afin de préciser les bénéfices cognitifs et cérébraux que l'on peut attendre d'une pratique musicale nouvelle chez des sujets âgés par rapport à d'autres types de pratiques. En attendant, la simple écoute de musique peut déjà nous reconforter et convoquer les souvenirs de moments agréables de notre autobiographie.

Herve.platel@unicaen.fr

Mathilde.groussard@unicaen.fr

#### RÉFÉRENCES

- (1) Platel, H., et al. (2003) *NeuroImage*, 20 : 244-256. PubMed PMID : 14527585
- (2) Platel, H., et al. (1997) *Brain*, 120, 229-243. PubMed PMID : 9117371
- (3) Groussard, M., et al. (2010a). *NeuroImage* 49 : 2764-2773. PubMed PMID : 19854279
- (4) Groussard, M., et al. (2010b) *NeuroImage*. 53 : 1301-1309. PubMed PMID : 20627131
- (5) Groussard, M., et al. (2013) *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 11: 99-109. PubMed PMID : 23508326
- (6) Groussard, M., et al. (2010c) *PlosOne*. 5 (10): e13225. PubMed PMID : 20957158
- (7) Groussard, M., et al. (2014) *Brain Cogn.* 90:174-80. PubMed PMID : 25127369
- (8) Gagnepain, P, et al. (2017). *Front. Hum. Neurosci.* 11, 472. PubMed PMID : 29033805
- (9) Fauvel, B., et al. (2013) *Front. Hum. Neurosci.* 7:693. PubMed PMID : 24155709
- (10) Fauvel, B., et al. (2014) *Front. Aging Neurosci.*; 6:227. PubMed PMID : 25346684

## LES INTERACTIONS ENTRE LES TRAITEMENTS DE LA MUSIQUE ET DU LANGAGE

BÉNÉDICTE POULIN-CHARRONNAT & PIERRE PERRUCHET (LEAD - CNRS UMR5022, Univ. Bourgogne Franche-Comté, Dijon)

Alors même que la musique et le langage sont deux systèmes qui présentent de prime abord des différences évidentes, ils possèdent, au-delà de ces différences, des similitudes importantes. La musique comme le langage, est un système complexe spécifique à l'être humain, dans lequel des éléments discrets organisés temporellement conduisent à l'émergence de régularités qui peuvent être apprises implicitement par le système cognitif.

Ces similitudes ont conduit la recherche en cognition musicale à s'intéresser aux relations entre les traitements de la musique et du langage, et à étudier si ces deux systèmes partageaient des processus cognitifs et neuronaux communs. Ce champ d'étude a été marqué principalement par l'opposition entre une vision modulaire, qui supposait des modules de traitement distincts pour la musique et le langage, avec une perspective théorique postulant que les traitements de la musique et du langage présentaient un large chevauchement tant au niveau cognitif que neuronal.

### Musique et langage : des modules de traitement distincts

Dès les années 70, les données issues de la neuropsychologie ont alimenté l'idée d'une indépendance fonctionnelle entre les traitements de la musique et du langage (1). Des doubles dissociations ont été rapportées, dans lesquelles certains patients présentaient des troubles du langage sans trouble de la musique, alors que d'autres patients

présentaient des troubles de la musique sans trouble du langage. Dans le cas de l'agnosie auditive, par exemple, les patients ne parviennent pas à reconnaître des chansons qui leur sont connues à partir de la musique seule, alors qu'ils parviennent à reconnaître ces mêmes chansons à partir des paroles présentées sans musique. La configuration inverse a été observée chez des patients souffrant d'agnosie verbale, chez qui la reconnaissance des chansons connues à partir de la musique seule est préservée, alors qu'ils ne reconnaissent pas ces chansons à partir des paroles seules. Ces doubles dissociations neuropsychologiques ont conduit à penser que les traitements de la musique et du langage présentaient une indépendance fonctionnelle et neuronale. Ainsi, Peretz et Coltheart (2003) ont proposé une vision modulaire du traitement de la musique restée très influente (Figure 1). Cependant les techniques récentes de neuroimagerie ont apporté un éclairage nouveau sur les relations entre les différentes formes de traitement.

### Musique et langage : Des ressources neurales partagées

Contrairement au tableau dépeint par les données neuropsychologiques, à la fin des années 90, des études électroencéphalographiques (EEG) et magnétoencéphalographiques (MEG), puis d'Imagerie Fonctionnelle par Résonance Magnétique (fMRI) dans les années 2000, ont montré un large chevauchement des réseaux neuronaux impliqués dans les traitements de la musique et du langage, remettant

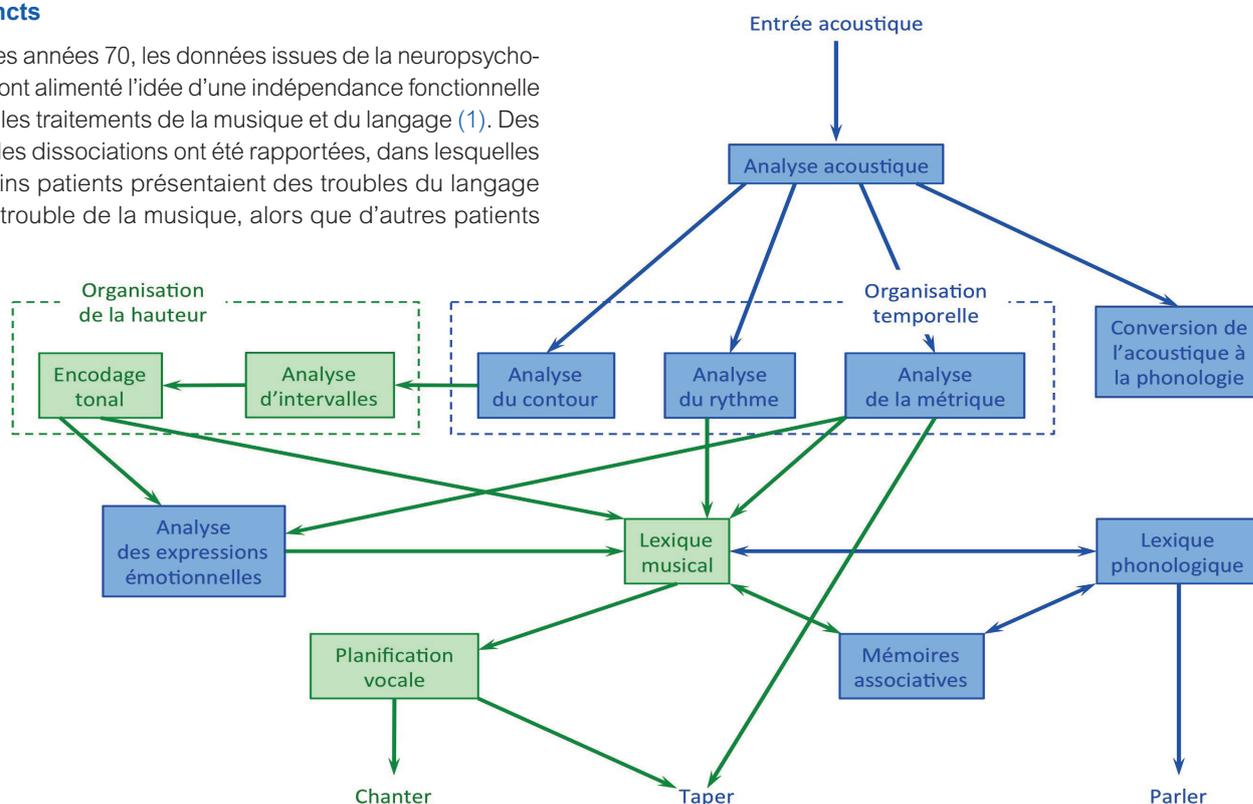


Figure 1 - Un modèle modulaire du traitement de la musique adapté d'après Peretz et Coltheart (2003). En vert, les modules de traitement spécifiques à la musique.

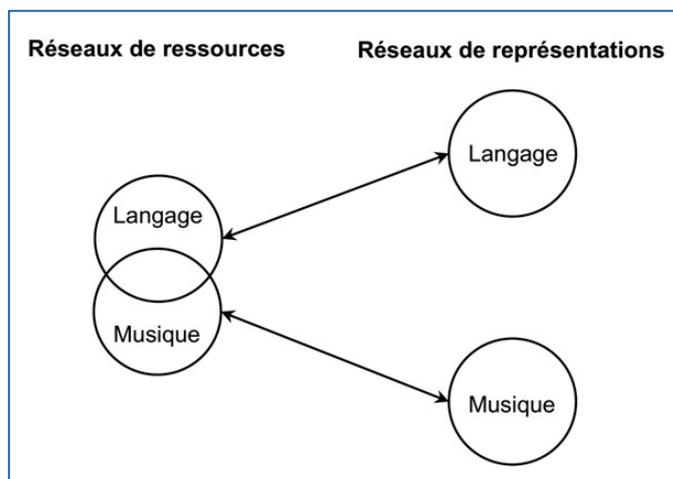
ainsi en question la vision modulaire de ces traitements. D'une part, les marqueurs neurophysiologiques, principalement les potentiels évoqués observés lors du traitement de la syntaxe musicale sont apparus très similaires à ceux observés quelques années plus tôt pour le traitement de la syntaxe linguistique, et d'autre part l'activation d'aires cérébrales connues pour être impliquées dans le traitement du langage, comme le gyrus frontal inférieur et plus particulièrement l'aire de Broca, a également été observée lors du traitement de la musique.

Dans une étude en EEG, Patel et al. (1998) (2) ont évalué la spécificité linguistique de la composante P600 (une réponse cérébrale électrique positive apparaissant 600 ms après la violation syntaxique), évoquée par des mots difficiles à intégrer syntaxiquement à l'intérieur d'une phrase. Les auteurs comparaient les marqueurs neuronaux évoqués par des incongruités syntaxiques (phrase grammaticale versus phrase grammaticalement complexe ou non-grammaticale) à ceux évoqués par des incongruités de la syntaxe musicale (un élément musical appartenant à la tonalité d'origine *versus* un élément musical appartenant à une tonalité proche ou éloignée de la tonalité d'origine). Les résultats ont montré que les deux types d'incongruités (linguistiques et musicales) évoquaient des composantes P600 extrêmement similaires, tant au niveau de leur latence, de leur amplitude que de leur distribution sur le scalp, ce qui suggère que les mêmes marqueurs neuronaux sont impliqués dans les traitements syntaxiques de la musique et du langage.

Concernant les aires cérébrales impliquées, Maess et al. (2001) (3) ont conduit une étude en MEG, qui comparait le traitement syntaxique d'un élément musical relié (un accord de tonique) à celui d'un élément musical non-relié (un accord napolitain). Ces auteurs ont réalisé une analyse de localisation de sources pour spécifier la (ou les) aire(s) cérébrale(s) impliquées dans ce traitement de la syntaxe musicale. Ils ont obtenu une composante mERAN (une réponse cérébrale négative précoce apparaissant environ 250 ms après la violation de la syntaxe musicale), évoquée par les éléments musicaux non-reliés, et présente dans les deux hémisphères à l'intérieur de la partie inférieure du *pars opercularis* (au niveau du gyrus frontal inférieur, à l'intérieur de l'aire de Brodmann BA44). Dans l'hémisphère gauche, cette région correspond à l'aire de Broca, qui a longtemps été considérée comme étant spécifiquement dédiée au traitement du langage. Les résultats de cette étude suggèrent ainsi que l'aire de Broca est également impliquée dans le traitement de la musique, et que son implication n'est pas uniquement associée au traitement du langage comme initialement pensé.

Des études ultérieures, conduites en IRMf, ont corroboré ces résultats. Tillmann, et al. (2003) (4), par exemple, ont observé une activation du gyrus frontal inférieur, de l'operculum frontal et de l'insula nettement plus prononcée pour des éléments musicaux non-reliés comparés à des éléments musicaux reliés.

Pour réconcilier les données provenant de la neuroimagerie avec les données issues de la neuropsychologie, Patel (2008) (5) a proposé l'hypothèse de ressources partagées



**Figure 2 - Représentation schématique de la Shared Syntactic Integration Resource Hypothesis (SSIRH) adaptée de Patel (2008).**

pour l'intégration syntaxique (*Shared Syntactic Integration Resource Hypothesis, SSIRH*).

### L'hypothèse de ressources partagées pour l'intégration syntaxique

Les déficits spécifiques observés en neuropsychologie seraient dus à des dommages portant sur les représentations, supposées indépendantes pour la musique et le langage, et non sur les mécanismes d'intégration syntaxique, supposés en partie communs (Figure 2).

La SSIRH permet de faire des prédictions qui peuvent être testées expérimentalement en présentant simultanément des stimulations musicales et linguistiques contenant (ou non) des violations syntaxiques. La SSIRH prédit des effets additifs des violations des syntaxes linguistiques et musicales. Lorsque les deux types de violations sont présentés simultanément, leur traitement devrait être d'autant plus perturbé.

Slevc et al. (2009) (6) ont manipulé les traitements des syntaxes linguistique et musicale. Les participants réalisaient une tâche de lecture autogérée, dans laquelle ils commandaient l'apparition de phrases segment par segment, chaque segment étant synchronisé avec l'écoute d'un élément musical. La manipulation de la syntaxe linguistique consistait en une phrase en *garden path*. Dans une phrase en *garden path*, le début de la phrase conduit à une interprétation, qui se révèle ensuite être fautive, contraignant à reprendre l'analyse à son début. Par exemple, dans la phrase en anglais, « *The attorney advised the defendant was guilty* », le lecteur analysera initialement *the defendant* comme étant l'objet direct de *advised*, et non pas comme étant le sujet de *was guilty*. Cette mauvaise analyse initiale ralentit les temps de lecture sur le mot *was* comparé à une phrase sans *garden path* comme « *The attorney advised that the defendant was guilty* », où l'ajout du mot *that* enlève l'ambiguïté de l'analyse syntaxique.

La manipulation de la syntaxe musicale, quant à elle, était l'appartenance (relié) ou non (non-relié) d'un élément musical à la tonalité de la séquence musicale.

La SSIRH prédit que la perturbation créée par le *garden path* devrait être d'autant plus importante qu'elle est associée à un élément musical non-relié, ce qui a été confirmé. La question reste, cependant, de savoir si l'effet observé est

spécifiquement lié à la nature syntaxique des traitements, tel que formulé dans la SSIRH. Pour répondre à cette question. Slevc et al. ont également combiné une manipulation linguistique d'ordre sémantique avec la même manipulation de syntaxe musicale. Un des mots de la phrase était soit sémantiquement relié, soit sémantiquement non-relié au contexte de la phrase. Par exemple, la phrase « *The boss warned the mailman to watch for angry dogs when delivering the mail* » était opposée à la phrase « *The boss warned the mailman to watch for angry pigs when delivering the mail* ». D'après la SSIRH, la différence de traitement entre ces deux phrases ne devrait pas être influencée par les manipulations de la syntaxe musicale, ce qui a été de nouveau observé. Les auteurs ont alors conclu à l'existence d'un processeur syntaxique commun et spécifique au traitement de la musique et du langage.

## Musique et langage : des ressources cognitives générales

Que les traitements de la musique et du langage reposent sur un processeur commun spécifique à la syntaxe a été remis en cause par Perruchet et Poulin-Charronnat (2013) (7). Ces auteurs ont repris exactement la méthodologie de Slevc et al. [2009 (6)], mais en introduisant un *garden path* de nature sémantique, plus proche en coût de traitement du *garden path* syntaxique que l'incongruité sémantique initialement exploitée par Slevc et al. Un exemple de *garden path* sémantique en français est la phrase « Repasse-moi cette *chemise*, j'aimerais la ranger avec les autres documents du dossier qui nous intéressent », comparé à la phrase « Repasse-moi cette *lettre*, j'aimerais la ranger avec les autres documents du dossier qui nous intéressent ». Les résultats ont montré un effet *garden path* sémantique qui était, comme le *garden path* syntaxique, considérablement plus large lorsque couplé à l'élément musical non-relié comparé à l'élément musical relié. Contrairement à la prédiction de la SSIRH, des interactions peuvent donc être observées sans qu'un hypothétique intégrateur syntaxique soit impliqué. Perruchet et Poulin-Charronnat (7) ont proposé que des ressources cognitives plus générales, soient impliquées dans les interactions observées entre les traitements de la musique et du langage, notamment des ressources attentionnelles. Lorsque les ressources attentionnelles sont sollicitées par un traitement complexe de la musique ou du langage, le traitement simultané de l'autre système est impacté puisqu'il reste moins de ressources attentionnelles pour l'effectuer. Par ailleurs, cela pourrait signifier que les interactions observées entre les traitements de la musique et du langage ne sont pas spécifiques à ces deux systèmes. Les ressources cognitives impliquées dans les traitements du langage et de la musique, notamment attentionnelles, le sont aussi dans nombre d'autres traitements cognitifs. Il est ainsi raisonnable de penser que des interactions similaires puissent être observées avec d'autres systèmes (e.g., Hoch & Tillmann, 2012 (8), pour des interactions observées entre le traitement de la musique et des mathématiques).

## Conclusion

Comme proposé par la SSIRH, il existe des interactions entre les traitements de la musique et du langage. Cependant, contrairement à ce que prédit la SSIRH qui postule l'existence d'un processeur spécifique au traitement de la syntaxe en musique et en langage, ces interactions ne se limitent pas aux seuls traitements syntaxiques. Des mécanismes cognitifs généraux impliqués dans les traitements de la musique et du langage, et d'autres activités cognitives de haut niveau, seraient responsables des interactions observées.

Cette implication de mécanismes cognitifs généraux dans les interactions entre les traitements de la musique et du langage, n'est pas opposée à toute approche modulaire. Des modules de traitement spécifiques de la musique ou du langage pourraient requérir des mécanismes généraux comme l'attention (ce qui conduirait à des interactions), alors qu'une atteinte de ces modules engendrerait des dissociations neuropsychologiques. Par ailleurs, Peretz et al. (2015) (9) soulignent qu'observer un chevauchement neural n'implique pas nécessairement un partage des circuits neuronaux. Les traitements de la musique et du langage pourraient activer des réseaux de neurones distincts dans une même aire cérébrale.

La question des interactions entre les traitements du langage et de la musique est une question importante car elle alimente le débat sur l'évolution de la cognition humaine. Si des circuits neuronaux sont réellement partagés entre les traitements de la musique et du langage, est-ce parce que l'un de ces circuits a été recyclé au cours de l'évolution, et si oui lequel est antérieur ? Finalement, ces interactions sont également importantes pour répondre à des objectifs cliniques et éducatifs, au travers des effets de transfert qui pourraient être observés entre ces deux systèmes, et qui feront l'objet de l'article de Mireille Besson et Mylène Barbaroux « Cerveau, musique et langage : Transfert d'apprentissage » dans ce dossier.

benedicte.poulin@u-bourgogne.fr  
pierre.perruchet@u-bourgogne.fr

## RÉFÉRENCES

- (1) Peretz, I., & Coltheart, M. (2003). *Nature Neuroscience*, 6 (7), 688-691. doi:10.1038/nn1083
- (2) Patel, A. D. et al. (1998). *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10 (6), 717-733. doi:10.1162/089892998563121
- (3) Maess, B. et al. (2001). *Nature Neuroscience*, 4 (5), 540-545. doi:10.1038/87502
- (4) Tillmann, B. et al. (2003). *Cognitive Brain Research*, 16 (2), 145-161. doi:10.1016/S0926-6410(02)00245-8
- (5) Patel, A. D. (2008). *Music, language, and the brain*. New York: Oxford University Press.
- (6) Slevc, L. R. et al. (2009). *Psychonomic Bulletin & Review*, 16 (2), 374-381. doi: 10.3758/16.2.374
- (7) Perruchet, P., & Poulin-Charronnat, B. (2013). *Psychonomic Bulletin & Review*, 20 (2), 310-317. doi: 10.3758/s13423-012-0344-5
- (8) Hoch, L., & Tillmann, B. (2012). *Acta Psychologica*, 140 (3), 230-235. doi:10.1016/j.actpsy.2012.03.008
- (9) Peretz, I. et al. (2015). *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 370 (1664), 68-75. doi: 10.1098/rstb.2014.0090

## MUSIQUE ET PERCEPTION DU LANGAGE ORAL

CLÉMENT FRANÇOIS (Brain Cognition and Plasticity Unit, Institut de Investigació Biomèdica de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalunya)

Langage et musique partagent de nombreuses caractéristiques, tant leurs éléments de bases, les sons, que les fonctions cognitives engagées dans leur traitement. De récentes études montrent que la pratique de la musique améliore différents aspects du traitement du langage, offrant d'intéressantes perspectives dans le domaine de la neuro-éducation. Pendant de nombreuses années, l'idée que le traitement du langage repose sur un réseau cérébral spécifique et indépendant des autres fonctions cognitives a largement dominé les recherches en neurosciences cognitives (1). Pourtant, le langage oral tout comme la musique sont deux systèmes de communication complexes organisés sur plusieurs dimensions à partir d'éléments de bases, les phonèmes et les notes, assemblés les uns aux autres pour former des séquences se déroulant dans le temps selon des règles bien spécifiques, que les bébés commencent à apprendre très tôt (2). Ces deux systèmes présentent des similitudes importantes tant dans les paramètres acoustiques sur lesquels ils reposent (fréquence fondamentale, durée, intensité et timbre), que dans les structures, musicales et prosodiques (les patrons de hauteurs, de rythmes et d'intensités contenus dans le signal de parole), que les notes et les syllabes forment (3). Depuis quelques années, l'hypothèse selon laquelle le traitement du langage et de la musique puisse impliquer un ensemble de fonctions perceptives et cognitives reposant, en partie, sur des ressources cérébrales partagées (4) a motivé tout un pan de recherche visant à évaluer les éventuels effets positifs de la pratique musicale sur la plasticité cérébrale et plus récemment sur les effets de transfert de la musique vers le traitement de différents aspects du langage (voir article de Mireille Besson dans ce Dossier).

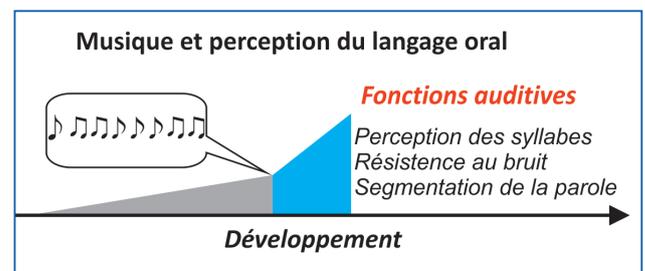
### Pratique musicale et plasticité cérébrale

Du point de vue développemental, il est intéressant de constater que pendant les premiers mois de leur vie, les bébés sont sensibles à différents styles musicaux tout en étant, au niveau linguistique, sensibles aux sons et aux rythmes de toutes les langues du monde (5). Pourtant, sous l'influence de l'environnement dans lequel ils grandissent, ils vont perdre progressivement leur sensibilité à ces différents paramètres acoustiques jusqu'à s'accorder à la musique et au langage qui les entourent. La sensibilité aux différents paramètres de la musique et du langage semble donc suivre un développement relativement comparable chez le tout-petit caractérisé par une perte de cette sensibilité qui ne se fait quasiment que grâce à l'immersion dans un monde aux propriétés culturelles linguistiques et musicales spécifiques façonnant ainsi le cerveau du bébé. La capacité à s'adapter aux caractéristiques environnementales est largement sous-

tendue par des mécanismes de neuroplasticité au niveau cortical et sous-cortical. En effet, durant toute la vie, les interactions avec l'environnement vont modifier les connexions entre neurones. Si ces interactions se répètent suffisamment, de nouvelles synapses se renforceront et se stabiliseront permettant ainsi de consolider les nouveaux acquis et les éléments répétitifs et saillants de l'environnement. Si ces interactions n'ont pas lieu, les nouvelles synapses se dégraderont et l'information sera oubliée. Ces mécanismes de plasticité sont aussi à l'œuvre au cours de l'apprentissage de la pratique musicale. Un musicien professionnel passe aux alentours de 1000 heures par an à jouer de son instrument. Il commence souvent la pratique instrumentale très jeune, ce qui fait qu'un jeune musicien d'orchestre peut avoir déjà 10000 heures de pratique instrumentale à seulement 20 ans. Pendant toutes ces heures de pratique instrumentale, il va développer des compétences motrices, visuelles, auditives, mais également des compétences plus générales comme la mémoire, l'attention dans le temps et dans l'espace.

### Pratique musicale et encodage cortical et sous-cortical des syllabes

Depuis une quinzaine d'années, le Dr. Nina Kraus et son groupe ont publié un nombre important de travaux démontrant que la réponse du colliculus inférieur, une structure sous-corticale des voies auditives, peut être augmentée grâce à la pratique musicale. Dans la mesure où l'activité neuronale du colliculus inférieur reflète précisément les caractéristiques acoustiques des stimuli auditifs, il est possible de mesurer le degré de ressemblance entre ces deux signaux. Il a pu ainsi être montré que la corrélation stimulus-réponse sous-corticale est plus forte pour les musiciens que pour les non-musiciens suggérant une plus grande fidélité et précision d'encodage du colliculus inférieur induite par la pratique musicale, et ceci, tant pour des stimuli musicaux que pour des syllabes (6). La perception du langage oral est particulièrement importante dans le contexte scolaire car lorsqu'un stimulus est dégradé par la présence de bruit comme cela peut être le cas dans les salles de classe où le bruit est souvent supérieur aux limites recommandées, la



**Figure 1** - Illustration des effets positifs de la pratique de la musique sur différents aspects du traitement du langage oral. L'apprentissage de la musique induit une amélioration (représentée en bleu) de la trajectoire développementale pour la perception des syllabes dans le silence et le bruit ainsi que pour la segmentation de la parole continue, tant au niveau neuronal que comportemental (6-8, 10, 11).

corrélation stimulus-réponse au niveau du colliculus inférieur chute drastiquement chez les non-musiciens alors que c'est nettement moins le cas chez les musiciens qui montrent donc une résistance importante au bruit (7). Finalement, ce meilleur encodage des sons linguistiques ne se cantonne pas au colliculus inférieur puisque des phénomènes de neuroplasticité induite par la pratique musicale ont également été reportés au niveau cortical. Afin de tester l'hypothèse selon laquelle la pratique musicale serait susceptible d'améliorer différents aspects du traitement du langage oral, l'équipe du M. Besson a conduit une large étude longitudinale impliquant deux écoles primaires d'Aix-en-Provence et Marseille. Cette étude au long cours menée chez une quarantaine d'enfants normo-lecteurs de huit ans a utilisé une procédure Pré-tests - Apprentissage - Post-tests. Ainsi, sur la base des résultats aux Pré-tests, les enfants étaient répartis dans un des deux groupes de manière pseudo-aléatoire, c'est-à-dire, en s'assurant que les deux groupes n'étaient pas significativement différents l'un de l'autre. Les enfants ont ensuite suivi un apprentissage de la musique ou de la peinture durant deux années scolaires pour être re-évalués à la fin de chaque année scolaire. Tandis que les deux groupes d'enfants ne présentaient pas de différence au niveau neuropsychologique avant les apprentissages, les enfants ayant reçu un entraînement musical développaient une réponse électrophysiologique principalement générée au niveau du cortex auditif, la Mismatch Negativity (MMN), reflétant un meilleur traitement pré-attentif des paramètres acoustiques et phonologiques des sons de paroles (8) ainsi qu'une meilleure capacité à segmenter la parole continue (voir plus bas) tant au niveau comportemental qu'électrophysiologique que les enfants qui avaient reçu des cours de peinture, ceci après une, puis deux années scolaires. Ces résultats observés de manière longitudinale montraient que les effets positifs de la pratique musicale sont causalement liés à l'apprentissage de la musique plutôt que liés à des prédispositions génétiques pour la musique.

## Pratique musicale et segmentation de la parole continue

Si la perception des syllabes isolées est cruciale pour un bon traitement du langage oral que ce soit dans le silence ou dans le bruit, la capacité à extraire et segmenter les mots du signal continu de paroles est également une capacité fondamentale dans l'acquisition du langage, elle est un prérequis pour un développement linguistique de bonne qualité chez le tout-petit ainsi que pour l'apprentissage d'une langue étrangère chez l'enfant et l'adulte. En effet, par opposition au langage écrit, le signal de parole ne contient pas systématiquement de pauses ou d'indices acoustiques entre chaque mot. De manière intéressante, il a été montré que cette capacité de segmentation peut reposer notamment sur la sensibilité aux structures statistiques des séquences de syllabes présentes dans notre langage. Généralement, les paires de syllabes se trouvant à l'intérieur des mots présentent une forte probabilité d'occurrence alors que les paires de syllabes se trouvant aux frontières des mots présentent quant à elles, une faible probabilité d'occurrence. En effet, d'un

point de vue probabiliste, l'occurrence de deux syllabes successives X et Y dans le signal de parole peut se traduire par une équation permettant de quantifier la probabilité que la première syllabe X soit suivie de la deuxième syllabe Y. Par exemple dans la séquence JOLIBATEAU, la probabilité que la syllabe JO soit suivie de la syllabe LI est plus grande que la probabilité que LI soit suivie de BA. Ainsi, avant la fin de leur première année de vie, les bébés arrivent à reconnaître et donc à segmenter les mots d'un langage artificiel après seulement deux minutes d'écoute d'un flux continu de syllabes synthétiques sur la seule base des propriétés statistiques contenues dans ce langage (9). Afin d'évaluer l'impact de l'apprentissage de la musique sur la capacité de segmentation de la parole continue, une étude longitudinale a été menée chez l'enfant de primaire en utilisant encore une fois une procédure de Pré-tests Apprentissage Post-tests. Avant les apprentissages, les deux groupes, peinture et musique, présentaient des niveaux de performance qui n'étaient pas différents du niveau de la chance suggérant qu'ils ne segmentaient pas le langage artificiel. Tant les résultats comportementaux qu'électrophysiologiques ont révélé une nette amélioration de la segmentation de la parole au fur et à mesure des sessions de test uniquement pour le groupe d'enfants ayant suivi l'apprentissage de la musique (10). Confirmant des résultats similaires obtenus chez le musicien professionnel adulte (11), cette étude démontre l'effet causal et bénéfique de la pratique musicale sur la segmentation de la parole continue, une étape cruciale pour une bonne compréhension du langage oral.

## Conclusion

Ainsi, les résultats de ces quelques études illustrent bien les effets positifs que peut induire la pratique musicale sur différents aspects du traitement du langage oral chez l'enfant normo-lecteur (voir Figure 1). Ces effets positifs semblent être sous-tendus par des mécanismes de neuroplasticité cérébrale intervenant tout le long des voies auditives, tant au niveau sous-cortical que cortical. L'ensemble de ces résultats sont ainsi très prometteurs notamment pour les enfants dyslexiques qui présentent des difficultés de discrimination de phonèmes, de segmentation de parole et de lecture. Ces résultats montrent bien l'intérêt de la pratique musicale en groupe dans le développement des enfants en milieu scolaire et confortent la volonté de promouvoir ce type de programmes d'apprentissage musical tout comme au Venezuela (El Sistema, <https://fundamusical.org.ve/el-sistema/>), aux États-Unis (Harmony project, [www.harmony-project.org](http://www.harmony-project.org)) et même en Europe ([www.sistemaeurope.org](http://www.sistemaeurope.org)). À l'heure des réformes du système éducatif français et de l'avènement de la neuro-éducation, l'ensemble de ces résultats devrait inciter le monde de l'éducation et nos politiques à accorder un rôle plus important à l'enseignement de la pratique musicale et cesser de négliger cette discipline dans le cursus scolaire.

[fclement@hotmail.fr](mailto:fclement@hotmail.fr)

## RÉFÉRENCES

- (1) Fodor, J. (1983). Modularity of mind. MIT press. Cambridge, MA.
- (2) Brandt, A. K., et al. (2012). Front Psychol, 3:327.
- (3) Heffner, C.C., Slevc, L.R. (2015). Front Psychol, 6.
- (4) Patel, A. D. (2003). Nat. Neurosci, 6 (7):674-681.
- (5) Kuhl, P. (2004). Nat. Rev. Neurosci., 5 (11):831-843.
- (6) Musacchia, G. et al. (2007). Proc Natl Acad Sci USA, 104 (40): 15894-15898.
- (7) Parbery-Clark, A., et al. (2009). J. Neurosci., 29 (45): 14100-14107.
- (8) Chobert, J. et al. (2014). Cereb. Cortex. 24 (4):956-967.
- (9) Saffran, J.R. et al. (1996). Science, 274,1926.
- (10) François, C. et al. (2013). Cereb. Cortex, 23 (9):2038-2043.
- (11) François, C., & Schön, D. (2011). Cereb. Cortex, 21 (10):2357-2365.

## CERVEAU, MUSIQUE ET LANGAGE : TRANSFERT D'APPRENTISSAGE

MIREILLE BESSON & MYLÈNE BARBAROUX  
(Neurosciences Cognitives CNRS UMR 7291, Université Aix Marseille)

### Musique et plasticité cérébrale

Le cerveau du musicien est souvent considéré comme un très bon modèle de plasticité cérébrale. Compte-tenu qu'un musicien professionnel âgé de 25 ans a passé environ 30 000 heures à pratiquer son instrument de musique, il n'est pas étonnant que cette pratique musicale ait une forte influence sur l'organisation anatomo-fonctionnelle de son cerveau. Ces changements sont profonds et s'observent aussi bien au niveau cortical qu'au niveau sous-cortical en utilisant différentes méthodes d'imagerie cérébrale : l'électrophysiologie (encéphalogramme, EEG) et les variations du potentiel cérébral liées à l'occurrence d'un événement ou potentiels évoqués (PEs), la magnétoencéphalographie (MEG) et l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) anatomique ou fonctionnelle (IRMf).

Au niveau cortical, les premières études, utilisant la MEG ont montré que la représentation des doigts de la main gauche était plus développée que celle de la main droite dans le cortex moteur des violonistes. Par ailleurs, les PEs par des sons de piano sont plus amples chez des pianistes que chez des non-musiciens et les PEs par des sons de trompette plus amples chez les trompettistes que chez les pianistes. Les résultats de plusieurs études utilisant l'IRM et l'IRMf ont ensuite montré que des structures cérébrales dont on pensait qu'elles étaient spécifiquement impliquées dans la perception et la compréhension du langage, notamment les aires de Wernicke et de Broca, étaient activées aussi bien par la présentation de stimuli musicaux que linguistiques et que cette activation était plus grande chez les musiciens que chez les non-musiciens (1).

Au niveau sous cortical, de nombreux travaux ont démontré que les variations d'activité enregistrées au niveau du tronc cérébral reproduisent les caractéristiques physiques du son de manière plus précise et plus fiable chez les musiciens que chez les non-musiciens [voir revue (2)]. L'information

transmise au niveau cortical bénéficierait donc d'un meilleur encodage.

Au niveau périphérique, Bidelman et collaborateurs (3) ont récemment montré que l'acuité estimée au niveau cochléaire, grâce aux émissions otoacoustiques (les sons de faible intensité naturellement émis par les cellules ciliées de la cochlée) était 1,5 fois plus élevée chez les musiciens que chez les non-musiciens, et était corrélée au nombre d'années d'entraînement musical. Ainsi, des changements périphériques locaux pourraient être directement à l'origine des effets facilitateurs de la pratique musicale sur la perception auditive. Cependant, des processus de régulation descendants (top-down) pourraient également moduler le traitement de l'information à la périphérie. Ainsi, l'influence de la voie corticofugale, qui projette du cortex vers le tronc cérébral, et l'activité du système médial olivocochléaire, qui relie le tronc cérébral à la cochlée, seraient renforcées chez les musiciens [voir revue (4)].

### Musique et langage

La comparaison des processus impliqués dans la perception et la compréhension de la musique et du langage s'est largement développée au cours des vingt dernières années. Musique et langage sont évidemment des fonctions cognitives différentes (voir l'article sur les amusies) mais dont l'organisation fonctionnelle présente certaines similarités. Dans le langage on distingue les niveaux d'organisation phonétique et phonologique (l'étude des phonèmes comme plus petite unité sonore du langage parlé), sémantique (l'étude du sens des mots et des énoncés), syntaxique (les règles qui régissent la succession des mots dans une phrase et de la grammaire) et la pragmatique (l'organisation du discours). Dans la musique, on distingue typiquement le rythme (la structuration temporelle des phrases musicales), la mélodie (la succession des variations de hauteur) et l'harmonie (l'organisation des accords). Dès la fin des années 1990, Patel et collaborateurs (5) ont montré que des violations de la structure harmonique d'une phrase musicale et de la syntaxe d'une phrase linguistique étaient associées à une composante de polarité positive, P300<sup>1</sup>, sur les régions pariétales. Des effets similaires ont été observés par la suite lors du non-respect de la structure mélodique d'une phrase musicale et la structure prosodique d'un énoncé (6). En revanche, alors que des violations mélodiques dans la musique génèrent une composante P300, dont l'amplitude varie en fonction du degré d'incongruité mélodique, la présentation d'un mot qui n'a pas de sens dans le contexte de la phrase (« Il porte sa fille dans ses narines ») suscite l'occurrence d'une composante de polarité négative, N400<sup>2</sup>, sur les régions centro-pariétales.

<sup>1</sup>Les composantes électrophysiologiques sont caractérisées par plusieurs paramètres : leur polarité, leur latence, leur amplitude, leur distribution sur le scalp et leur signification fonctionnelle. Ainsi, la P300 est une composante positive dont le maximum d'amplitude se situe environ 300 ms après la présentation du stimulus, et qui est générée par des stimuli surprenants.

<sup>2</sup>La N400 est une composante négative classiquement générée par la présentation d'une incongruité sémantique au sein d'une phrase ou plus généralement par la mise en jeu d'un traitement sémantique.

## Transfert d'apprentissage musique-langage

On considère typiquement qu'il y a transfert d'apprentissage lorsque l'expertise dans un domaine facilite l'acquisition et le développement d'habiletés dans un autre domaine. L'idée d'un transfert d'apprentissage de l'expertise musicale vers le traitement du langage repose sur les résultats rapidement résumés ci-dessus montrant que musique et langage parlé reposent sur des structures cérébrales communes et sur les mêmes paramètres acoustiques : la hauteur, la durée, l'intensité et le timbre. Les variations de hauteur jouent un rôle fondamental dans la plupart des langues du monde (particulièrement en Asie et en Afrique) car la hauteur du ton utilisé pour produire les mots change leur sens. De nombreux résultats dans la littérature ont montré que les musiciens perçoivent mieux les variations de hauteur tonale en Thaï et en Chinois Mandarin, par exemple, que des non-musiciens, même si aucun participant ne comprend le sens des mots. Prenons un autre exemple : les musiciens, qui sont typiquement plus sensibles que les non-musiciens aux variations rythmiques dans la musique sont également plus sensibles aux accents métriques qui permettent la structuration temporelle des énoncés [voir revue (7)].

Est-ce à dire que l'avantage des musiciens n'est observé qu'au niveau des paramètres acoustiques qui gouvernent la perception du langage ? Des résultats récents montrent qu'au contraire, l'expertise musicale facilite également des niveaux plus intégrés de la perception et de la compréhension du langage comme les traitements syntaxique et sémantique (8). Ainsi, les musiciens professionnels et les enfants qui suivent depuis plusieurs années un apprentissage musical apprennent plus facilement le sens de nouveaux mots dans une langue étrangère que les non-musiciens. Au niveau cortical, l'émergence d'une composante N400 sur les régions frontales, qui signe l'acquisition du sens des mots, est plus rapide chez les adultes et les enfants musiciens que chez les non-musiciens : elle est visible après seulement quelques minutes d'apprentissage ce qui montre la grande flexibilité des réseaux de neurones qui permettent ces apprentissages. Ainsi, ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'acquisition d'habiletés dans un domaine, ici la musique, favorise le développement de compétences à différents niveaux de structuration linguistique (phonétique et phonologie, syntaxe et sémantique). Ils soulignent ainsi les étroites interactions fonctionnelles qui existent entre les différents systèmes perceptifs et cognitifs et les réseaux de structures cérébrales qui sous-tendent ces systèmes.

## Le problème de la causalité ou de l'origine des différences entre musiciens et non-musiciens

Une question importante est évidemment de déterminer si l'avantage observé chez les musiciens dépend de prédispositions génétiques ou s'il est directement lié à l'apprentissage de la musique. Nous avons conduit les premières études qui permettent de répondre à cette question en utilisant une approche longitudinale et une procédure Test-Apprentissage-Retest. Des enfants non-musiciens ont réalisé différents tests de perception et de compréhension du langage

(lecture de mots, de pseudo-mots, de phrases). Ils étaient ensuite répartis en deux groupes de manière pseudo-aléatoire qui suivaient soit un apprentissage de la musique, soit un apprentissage de la peinture. Afin de pouvoir comparer les résultats entre les deux groupes, il est primordial que tous les enfants soient impliqués dans un apprentissage actif et motivant. Sans entrer dans le détail des expériences, nous avons pu montrer que les enfants non-musiciens qui ont suivi un apprentissage de la musique pendant un an perçoivent mieux les variations de hauteur tonale liées à la structuration prosodique des énoncés (signalant une question, par exemple) que les enfants qui ont suivi un apprentissage de la peinture (9). Au niveau cortical, le patron de réponses après un an d'apprentissage musical est très similaire à celui observé chez des enfants « musiciens » qui apprennent à jouer d'un instrument de musique depuis plusieurs années ou chez des adultes musiciens (6). Toujours en utilisant une approche longitudinale Test-Apprentissage-Retest, nous avons également montré que des enfants non-musiciens qui ont suivi un apprentissage musical pendant deux années scolaires perçoivent mieux que les enfants du groupe peinture des variations de durée des voyelles et de voisement des consonnes [le voisement permettant de différencier un /b/ d'un /p/ par exemple ; (10)]. En conclusion, les différences observées aussi bien au niveau comportemental qu'au niveau électrophysiologique entre adultes musiciens et non-musiciens, ou entre enfants qui suivent un apprentissage musical et enfants de contrôle, résulteraient plutôt de l'apprentissage que de prédispositions génétiques pour la musique bien que les effets de ces deux facteurs ne soient pas mutuellement exclusifs.

## Perspectives

De manière générale, les résultats décrits brièvement ci-dessus ouvrent de nombreuses perspectives aussi bien au niveau de la recherche fondamentale que de la recherche appliquée. Au niveau fondamental, les résultats soulignent les étroites interactions fonctionnelles qui existent entre différentes fonctions cognitives, non seulement le langage et la musique, mais aussi l'attention, les mémoires de travail, à court terme et à long terme, les mémoires épisodiques et sémantiques et les fonctions exécutives. Ces résultats montrent également que des structures cérébrales longtemps considérées comme spécifiques au langage, comme les aires de Broca et Wernicke pour ne citer que les plus « célèbres », jouent un rôle important dans la perception et la structuration musicale et de manière plus générale dans la structuration et l'unification des informations pertinentes pour le participant. Ces nouvelles données conduisent donc à reconsidérer l'organisation fonctionnelle du cerveau, non plus selon une conception relativement simple qui associerait une structure cérébrale à une fonction cognitive, mais plutôt comme un ensemble complexe formé de structures cérébrales qui fonctionnent en réseaux qui se construiraient et se déconstruiraient de façon dynamique en fonction des demandes endogènes (propres à l'organisme) et exogènes (reçues de l'environnement).

Au niveau appliqué, ces résultats permettent de développer de nouvelles méthodes de remédiation des troubles du langage, notamment pour les enfants dyslexiques. Ces méthodes s'avèrent particulièrement efficaces lorsque les enfants ne sont plus motivés par les exercices proposés dans les remédiations classiquement utilisées par les spécialistes.

mireille.besson@univ-amu.fr  
mylene.BARBAROUX@univ-amu.fr

#### RÉFÉRENCES

- (1) Elmer, S., Meyer, M., & Jancke, L. (2012). Neurofunctional and Behavioral Correlates of Phonetic and Temporal Categorization in Musically Trained and Untrained Subjects. *Cerebral Cortex*, 22 (3), 650–658.
- (2) Kraus, N., & Bharath C. (2010). *Nature Review Neuroscience*, 11, 599-605.
- (3) Bidelman, G M., et al. (2016). *Hearing Research*, 335, 40-46.
- (4) Perrot, X. & L. Collet. (2014). *Hearing Research*, 308, 27-40.
- (5) Patel, A., et al. 1998. *Journal of Cognitive Neurosciences*, 10 (6), 717-733.
- (6) Schön, D., et al. (2004). *Psychophysiology*, 41, 341-349.
- (7) Besson, M. et al. (2011). *Frontiers in Psychology*, 2: 94.
- (8) Dittinger, E., et al. (2016). *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28 (10), 1584–1602.
- (9) Moreno, S. et al. (2009). *Cerebral Cortex*, 19 (3), 712–723.
- (10) Chobert, J. et al. (2012). *Cerebral Cortex* 24 (4), 956-67.

## AMÉLIORER L'ÉVALUATION DES PATIENTS DANS LE COMA OU EN ÉVEIL DE COMA AVEC LA MUSIQUE

FABIEN PERRIN & LIZETTE HEINE

(Équipe Cognition Auditive et Psychoacoustique. Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm), Lyon)

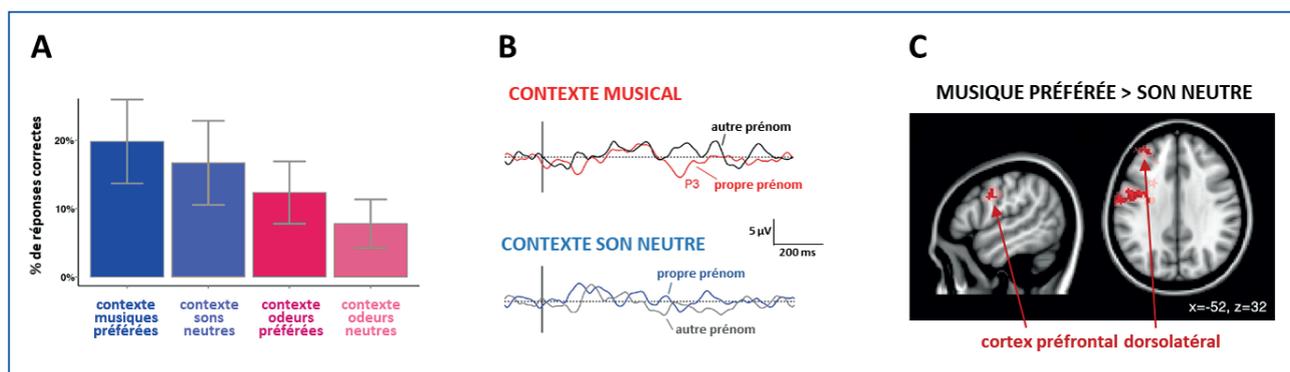
Les patients survivant à une lésion cérébrale grave peuvent traverser différents états cliniques dans lesquels la vigilance et/ou la conscience de soi et de l'environnement apparaissent altérées. Le coma est la phase aiguë durant laquelle une absence d'éveil et de conscience est supposée. Après quelques semaines de coma, les patients, s'ils ne meurent pas ou ne se réveillent pas complètement, peuvent entrer dans une phase dite d'éveil de coma. L'état végétatif (ou état d'éveil non-répondant) correspond à un réveil du patient (épisodes d'ouverture des yeux) sans signe comportemental de conscience. Si une récupération fluctuante de la conscience de soi et de l'environnement est en plus constatée, on parle alors d'état de conscience minimale (ou d'état médié par le cortex). L'évaluation des fonctions résiduelles des patients en coma ou en éveil de coma est un enjeu de première importance car elle va conditionner leur prise en charge. Or le diagnostic est principalement posé à partir de l'examen clinique comportemental dont on sait qu'il sous-estime les capacités réelles des patients jusqu'à 40 % des cas : un patient qui a ses fonctions motrices perturbées ou qui dormira au moment de l'examen aura une évaluation injustement faible (1).

Evaluer au mieux les patients nécessite de les placer dans les conditions les plus favorables à l'expression de leurs fonctions résiduelles. Or une évaluation réalisée dans un contexte trop neutre (non familial, non émotionnel), qui potentiellement n'intéresse pas le patient, peut entraîner une sous-estimation de leurs capacités cérébrales. En accord avec cette hypothèse, les réponses comportementales et cérébrales sont plus souvent obtenues après des stimulations signifiantes (comme le propre prénom du patient) qu'après des sons neutres (2). La musique, de par ses qualités physiques (mélodie, tempo, etc.) et personnelles (familières, émotionnelles et autobiographiques), apparaît comme une stimulation signifiante qui peut favoriser l'expression des capacités cérébrales des patients. Des séances de musicothérapie, durant lesquelles par exemple une musique est improvisée au tempo du rythme respiratoire, pourraient avoir des bénéfices à long terme sur les capacités d'interaction des patients avec l'environnement (3). Néanmoins, il est difficile de savoir si l'amélioration parfois observée aurait eu lieu sans musique ou si la musique a véritablement participé à la récupération. En effet, la plupart des données qualitatives (obtenues par des observations comportementales non quantifiées) repose sur des études de cas dans lesquelles il n'y a pas de condition contrôle (les données ne sont pas comparées à une condition sans musique ou à une population comparable sans séance de musicothérapie).

Dans le but d'objectiver les effets de la musique chez cette population de patients, un ensemble d'études a permis de comparer l'effet d'un contexte musical préféré à celui d'un contexte sonore neutre (sons complexes sans rythme ni notes). La Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) est une échelle comportementale dont les items évaluent différentes fonctions sensori-motrices et cognitives (réaction d'orientation à un son, poursuite du regard dans un miroir...) et dont le score aide à différencier un état végétatif d'un état de conscience minimale (4). Une étude a montré que les performances à des items de cette échelle étaient plus fortes si l'évaluation se faisait après la présentation de cinq minutes de musique préférée, comparativement à une évaluation faite après la présentation d'un son neutre (5). Cet effet pourrait être dû à la fois aux propriétés générales de la musique (tempo, mélodie) mais aussi à ses qualités autobiographiques (familières et émotionnelles). En effet, les performances sont augmentées après la présentation d'odeurs préférées par rapport à celle d'odeurs neutres, mais de façon moindre par rapport à la présentation de musiques préférées (Figure A) (5).

Des effets bénéfiques de la musique ont également été observés sur les réponses cérébrales des patients en coma ou en éveil de coma. Le potentiel évoqué « P300 » est une réponse électroencéphalographique obtenue après le propre prénom chez le sujet sain ou chez certains patients en coma ou en éveil de coma (6). Cette réponse signe le moment où le propre prénom est discriminé, c'est-à-dire est reconnu comme étant une stimulation verbale qui fait référence à soi (7). Le nombre de patients évoquant un « P300 » à leur propre prénom est augmenté par deux après la présentation





**Figure** - A. Scores comportementaux obtenus à des items de la CRS-R (en % de réponses correctes) après la présentation de cinq minutes de musique préférée, d'un son neutre, d'odeurs préférées ou d'odeurs neutres, dans un groupe de 13 patients en éveil de coma. B. Potentiels évoqués par le propre prénom ou un autre prénom non familier obtenus après la présentation d'une minute de musique préférée ou celle d'une minute d'un son neutre, chez un patient en état végétatif avec une évolution favorable. C. Différence de connectivité cérébrale du réseau auditif entre la musique préférée et un son neutre dans un groupe de 5 patients en éveil de coma.

d'une minute de musique préférée, comparativement à la présentation préalable d'un son neutre (Figure B) (8). Par ailleurs, la présence d'un « P300 » après la musique pourrait être liée à une évolution favorable du patient (réveil complet du patient ou évolution vers un état pathologique « plus » conscient) (8).

Ces études montrent qu'un contexte musical préféré permet d'évoquer, chez des patients en coma ou éveil de coma, des réponses comportementales et cérébrales qui n'apparaissent pas, ou de façon réduite, dans un contexte neutre (comme c'est le cas souvent lors des évaluations cliniques). La musique préférée apparaît comme un outil qui améliore, au moins temporairement, l'expression des fonctions résiduelles, donc qui permet une évaluation plus fiable. Au-delà des effets « éveillants » souvent avancés dans les études sur la musique, les caractéristiques autobiographiques des musiques préférées pourraient être responsables de ces effets. Une étude menée en IRMf a en effet montré que ces stimulations augmentaient la connectivité fonctionnelle chez les patients en éveil de coma, notamment entre le réseau auditif et le cortex préfrontal dorsolatéral (Figure C) (9), c'est-à-dire une région impliquée dans la mémoire autobiographique (10).

fabien.perrin@univ-lyon1.fr  
lizette.heine@univ-lyon1.fr

## RÉFÉRENCES :

- (1) Childs NL et al. *Neurology* 1993, 43: 1465-1467.
- (2) Perrin F et al. *Frontiers in Psychology* 2015, 6: 1102.
- (3) WL Magee WL. *Neuropsychol Rehabil* 2005, 15 (3/4): 522-536.
- (4) Giacino J et al. *Arch Phys Med Rehabil* 2004, 85 (12): 2020-2029.
- (5) Heine L et al. *Brain Injury* 2017, 31 (10): 1307-1311.
- (6) Perrin F et al. *Archives of Neurology* 2006, 63: 562-569.
- (7) Perrin F et al. *Neuropsychologia* 2005, 43 (1): 12-19.
- (8) Castro M et al. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2015, 29 (8): 734-742.
- (9) Heine L et al. *Frontiers in Psychology* 2015 6: 1704.
- (10) Cabeza R & P St Jacques. *Trends Cogn Sci* 2007 11: 219-227.



## LE RYTHME DE LA MUSIQUE À L'AIDE DU MOUVEMENT DANS LA MALADIE DE PARKINSON

VALENTIN BÉGEL<sup>1,2</sup>, FRÉDÉRIC PUYJARINET<sup>1</sup> & SIMONE DALLA BELLA<sup>1,3,4</sup> (1EuroMov, Université de Montpellier, Av. Pic Saint-Loup 700, Montpellier, 2Laboratoire Psitech, Université de Lille 3, Domaine Universitaire du Pont de Bois, Villeneuve-d'Asc, 3Département de Psychologie, Université de Montréal, CP 6128 Succursale Centre-Ville Montréal, QC, H3C 3J7, Canada, 4International Laboratory for Brain, Music, and Sound Research (BRAMS), Montréal, Canada)

### Rythme et mouvement

Il existe un lien étroit entre le rythme musical et le mouvement. Ce lien s'exprime dans la manière dont nous réagissons à l'écoute de la musique. Spontanément ou délibérément, nous avons tendance à bouger, à taper du pied ou à danser avec le rythme. Cette réaction, observée dans toutes les cultures et toutes les sociétés humaines, est considérée comme naturelle et universelle, et suggère que notre cerveau est pré-câblé pour entraîner nos mouvements au rythme de la musique. Depuis quelques années, des études ont montré que le traitement du rythme recrute les aires cérébrales traditionnellement associées au mouvement (1). Il a par exemple été mis en évidence que le simple fait de percevoir une musique ou une séquence rythmique, en l'absence de réponse motrice, active les aires motrices du cerveau comme les ganglions de la base, l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur. Le lien entre rythme et mouvement est également visible dans le contexte de la pathologie. Par exemple, les patients atteints de troubles du mouvement, notamment dans la maladie de Parkinson, présentent en parallèle des déficits dans la perception et la production du rythme (2). Ils ont des difficultés à identifier si une séquence de métronome est

alignée avec la pulsation d'une séquence musicale. Leurs mouvements sont également moins réguliers et moins précis lorsqu'ils se synchronisent avec le rythme d'un métronome ou d'une musique. Les troubles des capacités rythmiques dans la maladie de Parkinson sont d'ailleurs associés à la sévérité de la pathologie (3).

### La stimulation par le rythme en rééducation

Quels bénéfices peut-on tirer de cette association entre capacités rythmiques et mouvement ? Le rythme est susceptible de stimuler les aires cérébrales motrices et, ainsi, de favoriser le mouvement. Il n'est dès lors pas surprenant que le rythme puisse être utilisé comme un outil de rééducation dans les pathologies affectant les capacités motrices. La stimulation auditive rythmique est une illustration parfaite des effets du rythme sur le système moteur [pour revue, voir (4)]. Dans la maladie de Parkinson, cette méthode est utilisée pour réduire les troubles de la marche (ralentissement général de la vitesse de déplacement, réduction de la longueur du pas, etc.). Elle consiste en la présentation de repères auditifs réguliers au cours de la marche, par exemple un métronome ou une musique très rythmée. Lorsque la vitesse du métronome ou le tempo de la musique sont bien adaptés à la marche spontanée du patient (en général ni trop rapides, ni trop lents), la stimulation a pour effet immédiat d'améliorer la marche de façon bien visible : le patient produit des pas plus amples, le rythme de marche est plus rapide et, en général, la démarche est à nouveau plus naturelle et régulière.

Les bénéfices de la stimulation auditive rythmique ne se limitent pas à des effets immédiats. Des programmes d'entraînement au cours desquels les patients participent à plusieurs sessions de marche rythmée par une musique ont été conçus. Ces programmes durent 1 à 2 mois, avec plusieurs sessions par semaine. Des effets globaux d'amélioration de la marche ont été constatés. Après un protocole d'entraînement, les patients marchent plus rapidement et avec des pas plus amples, et ce même lorsque le stimulus rythmique n'est pas utilisé. Les effets de ces programmes de réentraînement de la marche sont maintenus pendant plusieurs mois après la fin du protocole.

Comment expliquer les bénéfices du rythme sur la marche chez le patient parkinsonien ? Le réseau neuronal affecté par la maladie de Parkinson inclut notamment les ganglions de la base, l'aire motrice supplémentaire et le cortex pré-frontal. Une possible explication des effets du rythme est que la stimulation recrute un réseau neuronal épargné par la maladie, comprenant des régions cérébrales fortement impliquées dans le contrôle fin du mouvement (5), en particulier le cervelet.

D'autres applications de la stimulation rythmique ont vu le jour ces dernières années, notamment dans la rééducation de la parole [pour revue, voir (6)]. Différentes méthodes ont été employées, comme l'exposition d'une séquence rythmique avant la production d'un mot ou d'une phrase ou l'alignement de la parole sur un stimulus rythmique. Les études utilisant ces méthodes ont conduit à des résultats encourageants qui suggèrent que certains troubles de la

parole tels que la dysarthrie parkinsonienne peuvent être réduits par stimulation rythmique. La stimulation rythmique est également susceptible de bénéficier aux personnes atteintes de troubles spécifiques du langage ou de dyslexie.

### Vers un entraînement des capacités générales de rythme ?

Au-delà des effets sur la marche, la locomotion et la parole, il a été démontré qu'un protocole d'entraînement par stimulation auditive rythmique améliore les capacités rythmiques générales. En 2014, Benoit et collaborateurs (2) ont par exemple conduit une étude sur des patients Parkinsoniens dans laquelle un entraînement à la marche par de la musique rythmique était proposé pendant un mois, à raison de trois séances par semaine. Après l'entraînement, la performance des patients lors de tâches de synchronisation avec un métronome ou de la musique était améliorée : les patients étaient plus réguliers et plus précis. Il est aussi très intéressant de constater que la perception du rythme était également améliorée (2). Les patients parvenaient ainsi à mieux détecter un changement de rythme dans une séquence musicale, et à savoir si deux sons avaient la même durée ou non.

Ces résultats suggèrent que l'intérêt de l'utilisation du rythme dans la rééducation ne se limite peut-être pas à la stimulation rythmique dans les cas particuliers de la marche et de la parole. De nouvelles directions de recherches sont explorées, et notamment l'entraînement des capacités de rythme indépendamment de la stimulation rythmique lors de la marche ou de la parole (7). Cette perspective s'appuie notamment sur le fait qu'un protocole d'entraînement à la marche par stimulation auditive rythmique entraîne les capacités rythmiques générales. Dès lors, il est possible que la relation inverse, à savoir une amélioration de la marche par un entraînement des capacités générales de rythme, soit également observée. Des effets bénéfiques sur d'autres capacités, notamment le langage et la cognition, sont également espérés. Il est à noter que les capacités de rythme sont également atteintes dans diverses pathologies neuro-développementales ou psychiatriques, telles que les troubles de l'attention, les troubles du langage et de la lecture ou encore la schizophrénie. Un éventuel effet bénéfique de l'entraînement des capacités de rythme sur les symptômes observés dans ces pathologies reste à explorer.

### Allier le rythme et la technologie pour la rééducation

En résumé, divers travaux de recherche récents ont mis en évidence des bienfaits du rythme sur le mouvement et la parole, appuyés par des données et des hypothèses neuro-fonctionnelles. Ces études ouvrent une fenêtre pour améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans le contrôle moteur et sont porteuses d'espoir pour la rééducation dans les pathologies affectant le mouvement et la cognition.

L'essor des nouvelles technologies nous donne l'opportunité d'étendre l'utilisation du rythme dans la rééducation, jusqu'ici majoritairement cantonnée à un contexte de laboratoire. Par exemple, dans le cadre du projet BeatHealth (<http://www.>

euromov.eu/beathealth/homepage), une application pour Smartphone permettant de présenter une musique très rythmée s'adaptant à la performance motrice de chaque patient au cours de la marche a été développée. Cette technologie devrait permettre une approche thérapeutique individualisée et réalisée dans un contexte écologique, complémentaire aux méthodes de stimulation rythmique mises en œuvre en rééducation, avec l'objectif de rendre les effets bénéfiques plus importants et durables. D'autres voies sont également envisageables, avec notamment l'apport des jeux sérieux (7). Les jeux sérieux sont des jeux visant un autre but que le simple divertissement. Nous avons notamment développé Rhythm Workers (8), qui est un protocole d'entraînement des capacités de rythme. Il se présente sous la forme d'un jeu sérieux sur tablette tactile dont le but est de percevoir ou de se synchroniser à des rythmes musicaux de plus en plus complexes. Ce protocole a été validé auprès d'une population de sujets sains jeunes afin d'en tester l'utilisation, et des effets encourageants d'amélioration des capacités de rythme par le jeu ont déjà été observés. Le protocole est actuellement testé dans le cadre d'une étude menée au CHU de Montpellier visant à évaluer la marche et les capacités cognitives, notamment au niveau de la parole, chez des patients parkinsoniens avant et après l'entraînement rythmique.

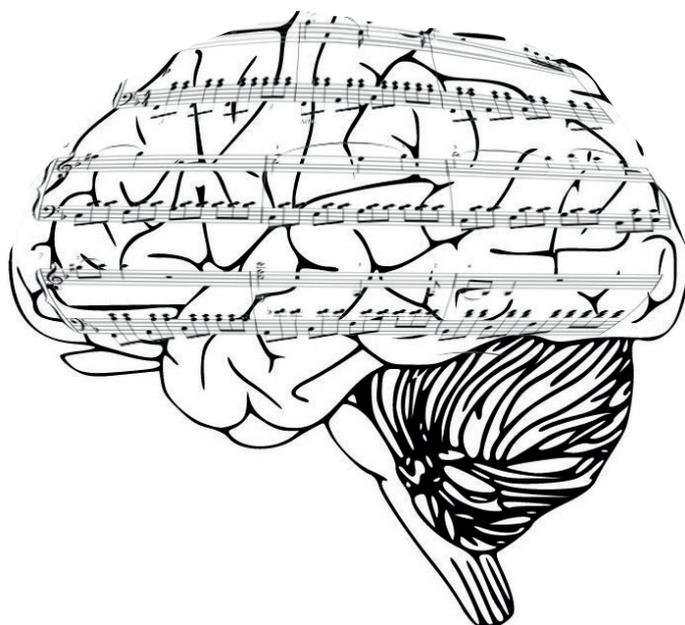
[valentin.begel@univ-lille3.fr](mailto:valentin.begel@univ-lille3.fr)

[f.puyjarnet@hotmail.fr](mailto:f.puyjarnet@hotmail.fr)

[simone.dalla.bella@umontreal.ca](mailto:simone.dalla.bella@umontreal.ca)

## RÉFÉRENCES

- (1) Grahn, J. A., & Brett, M. (2007). *Journal of cognitive neuroscience*, 19 (5), 893-906.
- (2) Benoit, C. E. et al. (2014) *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 494.
- (3) Dalla Bella, S. et al. (2017) *Scientific Reports*, 7.
- (4) Nombela, C. et al. (2013). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37 (10), 2564-2570.
- (5) Kotz, S. A., & Schwartze, M. (2011) *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 86.
- (6) Schön, D., & Tillmann, B. (2015) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337 (1), 32-39.
- (7) Bégel, V., et al. (2017) *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 273.
- (8) Bégel V., et al. (en révision). *Music & Science*.



## LA PERCEPTION DE LA MUSIQUE : LA PAROLE EST AUX MUSICIENS

| PAR STÉPHANE GAILLARD

Pour la majorité d'entre nous, il n'existe qu'une seule modalité pour percevoir la musique et ressentir les diverses émotions qu'elle peut susciter : cette modalité sensorielle c'est l'audition. Par cette voie, que l'on écoute *La Traviata* de Verdi ou *Le Requiem* de Mozart, nos émotions peuvent naître dès les premières mesures. Il en est autrement pour les musiciens qui ont développé une autre modalité pour percevoir la musique : la lecture de la partition.

Cette modalité leur permet-elle aussi de ressentir des émotions ? Celles-ci sont-elles identiques à celles ressenties par l'écoute de la même pièce ? Nous avons posé ces questions à deux musiciens professionnels : Olivier Schreiber, compositeur, chef de chœur et professeur à l'Université de Strasbourg et Francis Wirth, pianiste concertiste et professeur de piano. De façon surprenante, nos interlocuteurs ont tous deux précisé qu'ils ne s'étaient jamais posé ces questions et qu'en y réfléchissant c'est sans doute que les émotions sont, en effet, assez semblables. La première lecture d'une nouvelle partition demande un déchiffrement théorique qui ne laisse que peu de place à l'émotion mais rapidement les différentes composantes (harmonique, mélodique, rythmique...) sont perçues en un tout, ce qui permet une vision globale.

À ce stade, F. Wirth précise qu'il « entend » la pièce et s'imagine même la jouer au piano. O. Schreiber nous dit que pour certaines lignes complexes il a besoin de les exécuter au piano pour obtenir une perception globale de la partition. En termes d'émotions perçues à la seule lecture d'une partition, les deux musiciens font cependant une différence entre musique classique et musique contemporaine : la structure beaucoup plus complexe des partitions contemporaines étant moins compatible avec une vision claire permettant une perception globale. Cette différence est sans doute accentuée par leur formation classique.

Les émotions ressenties lors de l'audition d'une pièce sont, bien évidemment, renforcées par la qualité des interprètes. Tout se passe un peu comme pour la majorité d'entre nous pour qui l'émotion peut être au rendez-vous aussi bien à la lecture d'un texte qu'à son écoute si le texte est déclamé avec talent. //

[stephane.gaillard16@wanadoo.fr](mailto:stephane.gaillard16@wanadoo.fr)

## Naissance de l'imagerie fonctionnelle par ultrason (fUltrasound) en néonatalogie

| PAR CHARLIE DEMENE<sup>1</sup>, MICKAEL TANTER<sup>1</sup>, OLIVIER BAUD<sup>2</sup>

Un défi majeur pour les neurosciences est de pouvoir capturer l'activité cérébrale à l'échelle du cerveau entier sans pour autant sacrifier la compréhension des mécanismes impliqués dans des structures de bien plus petite échelle. Cela implique de disposer d'une modalité de Neuroimagerie capable de couvrir tout le cerveau avec une très forte résolution spatio-temporelle ( $\mu\text{m}$ ,  $\text{ms}$ ) avec si possible la possibilité de naviguer de l'imagerie préclinique à l'imagerie clinique sans incompatibilité majeure, afin de nourrir les développements sur modèles animaux de résultats obtenus lors d'études cliniques, et vice versa. L'imagerie fonctionnelle par ultrason (fUltrasound) regroupe toutes ces qualités, avec d'ores et déjà de fortes potentialités pour les études du développement et des pathologies cérébrales périnatales.

### Introduction à l'imagerie Doppler ultrarapide

L'année 1999 a marqué un tournant majeur pour l'imagerie par ultrasons, avec l'invention de l'imagerie ultrarapide, développée à l'Institut Langevin, rattaché à l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris. Cette imagerie ultrarapide s'appuie sur un nouveau paradigme d'émission ultrasonore, révolutionnaire à l'époque : au lieu d'utiliser des faisceaux d'ondes focalisés pour construire des images ligne par ligne comme en imagerie ultrasonore conventionnelle, ce qui la limite à une cadence d'environ 100 Hz (Figure 1A), des ondes planes sont émises à travers les tissus pour construire de véritables films ultrasonores, image par image (Figure 1B), à des cadences 100 fois supérieures (1). Cette technologie avait été mise au point avec l'objectif d'observer par échographie des phénomènes auparavant invisibles aux techniques conventionnelles, comme la propagation d'ondes de cisaillement dans le corps humain, dont la vitesse peut nous renseigner sur les propriétés mécaniques locales des organes et donc sur leur état de santé (une technique baptisée Elastographie : cartographie de l'élasticité des organes) (2).

Mais cette stratégie d'émission ultrasonore s'est aussi révélée capable de fournir une considérable quantité d'information sur le milieu de propagation comparée aux ultrasons conventionnels et présente une efficacité redoutable pour imager le flux sanguin, un domaine d'application qu'on désigne généralement en échographie sous le nom de modalités Doppler. Cette imagerie Doppler est basée sur la détection du mouvement des globules rouges, avec un principe assez simple : si l'on répète assez vite les impulsions ultrasonores, les fluctuations du signal dans certains pixels de l'image sont principalement dues au déplacement des cellules sanguines, alors que la signature dans le temps des mouvements de tissus environnant est différente, beaucoup plus lente. Une opération de filtrage spatio-temporelle spécifique permet alors de séparer numériquement les échos ultrasonores qui proviennent du flux sanguin de ceux qui proviennent du tissu (3). La figure 1 montre bien la différence fondamentale qui existe dans ce cadre d'application entre imagerie conventionnelle et imagerie ultrarapide : alors qu'avec les ondes focalisées le balayage du champ de vue ne permet de récupérer que quelques échantillons temporels en chaque point du champ de vue, l'imagerie ultrarapide en ondes planes donne accès de façon synchrone un grand nombre d'échantillons dans tout l'espace, avec des capacités de sensibilité et de quantification bien supérieures. Cette combinaison de

<sup>1</sup>ESPCI Paris, PSL Research University, CNRS, INSERM, Institut Langevin, <sup>2</sup>APHP, Hôpital Robert Debré, Service de Réanimation Néonatale, Fondation PremUp

# Nouveautés en neurosciences

haute résolution spatio-temporelle et de très haute sensibilité est à l'origine des hautes performances de ce qu'on appelle le Doppler Ultrarapide (Imagerie Ultrarapide appliquée à l'imagerie du flux sanguin). Cette imagerie a très rapidement montré son potentiel pour nombre d'applications cliniques allant de l'imagerie cardiaque et carotido-vertébrale à l'imagerie rénale, en passant par l'ophtalmologie.

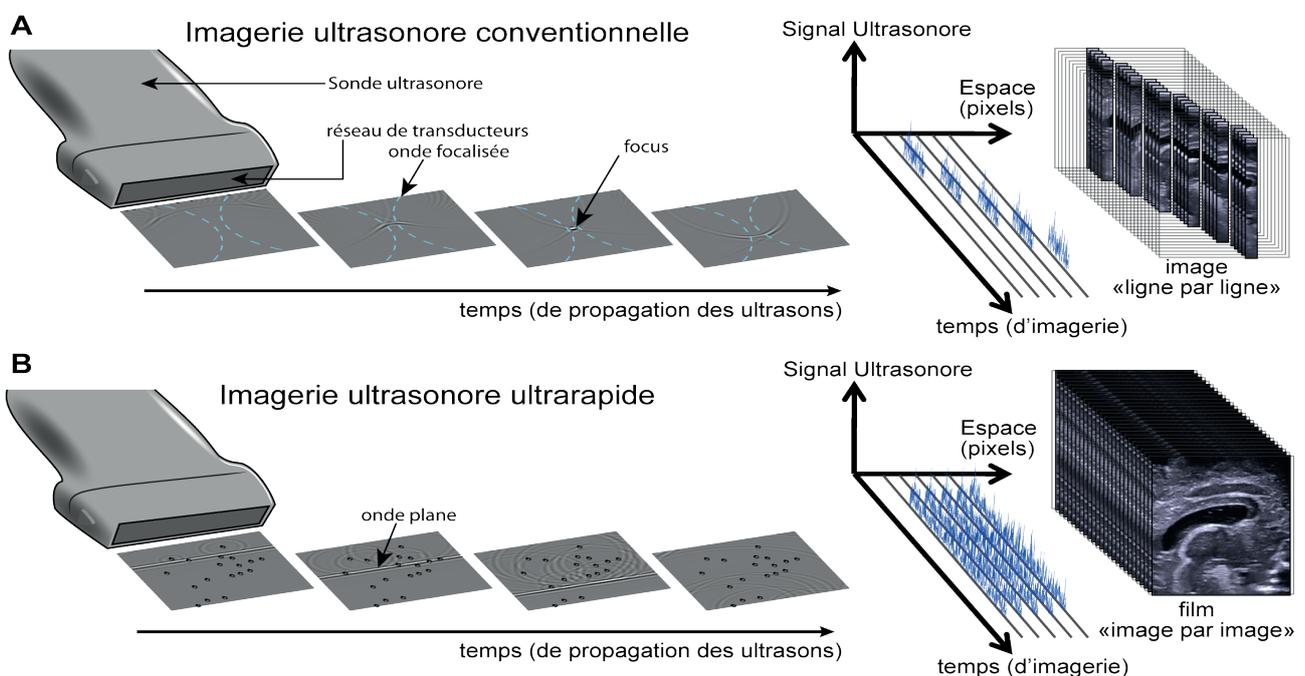
Parmi les organes d'intérêt pour l'imagerie Doppler ultrarapide, le cerveau est probablement celui qui présente les possibilités les plus excitantes. Dans un article fondateur de 2011 introduisant l'imagerie fonctionnelle par ultrasons (fUltrasound) chez le rongeur (4), il a été montré que le Doppler ultrarapide pouvait être utilisé chez des rats trépanés pour imager la vascularisation cérébrale avec une sensibilité 50 fois supérieure à l'imagerie focalisée, et que la technique pouvait détecter de faibles modifications locales du volume sanguin au niveau du cortex somato-sensoriel, mises en jeu lors de la stimulation des moustaches du rat. Dans le même article, la dynamique spatio-temporelle des changements hémodynamiques locaux liés à la propagation d'une crise d'épilepsie a pu littéralement être « filmée » grâce au Doppler Ultrarapide et a montré des ondes de changement hémodynamique à une échelle temporelle (<1s) et spatiale (~100µm) jamais atteinte auparavant par une autre modalité. Ceci a marqué l'ouverture d'un vaste domaine d'applications précliniques en neuroimagerie pour le fUltrasound, d'abord chez des animaux anesthésiés puis chez des animaux vigiles

et mobiles : des études ont ainsi été menées sur les systèmes olfactif et visuel du rat, sur la représentation spatiale du rongeur, sur le système visuel du pigeon, sur le système auditif du furet, etc.

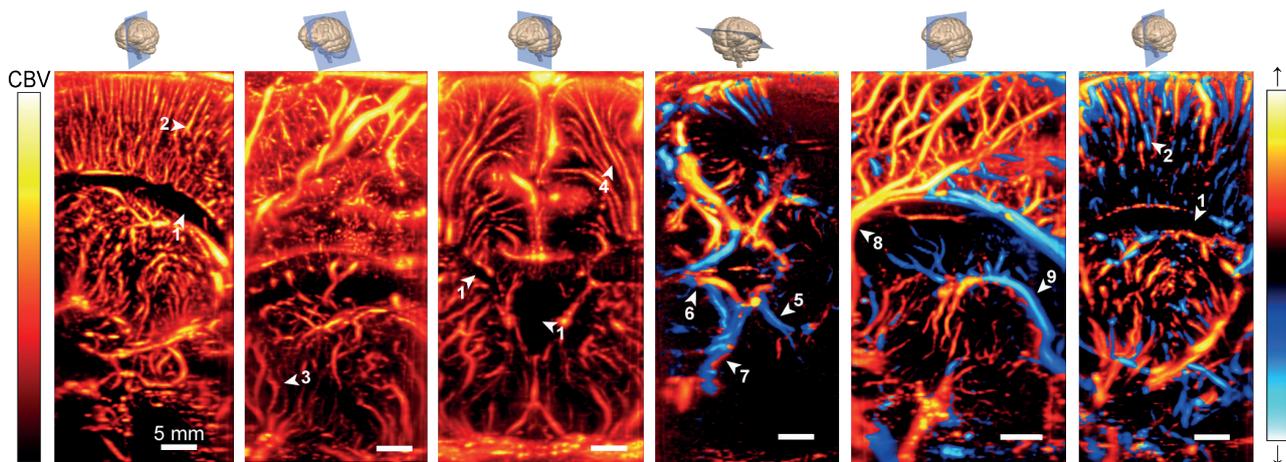
Dans la plupart de ces études menées chez l'animal, un amincissement du crâne ou une trépanation étaient nécessaires pour permettre une pénétration suffisante des ondes ultrasonores dans le cerveau. Ceci représentait jusque-là un obstacle majeur pour la translation clinique du fUltrasound chez l'Humain. La première preuve de concept de fUltrasound chez l'Humain a échappé au problème de la faible pénétration des ultrasons à travers l'os du crâne en imageant le cerveau en peropératoire, pendant des résections de tumeur à crâne ouvert (5). Il a alors été montré qu'il était possible de cartographier avec précision et en profondeur les zones fonctionnelles impliquées dans des tâches motrices et somato-sensorielles sur la zone cérébrale opérée, donnant ainsi de précieuses indications au chirurgien pour la poursuite de sa chirurgie.

## Doppler ultrarapide pour l'imagerie du cerveau chez le nouveau-né

Les nouveau-nés présentent la particularité que leurs os crâniens ne sont pas encore soudés à la naissance : c'est un avantage évolutif facilitant l'accouchement et le développement de l'encéphale dans la première année de vie. Entre les os se trouvent des espaces membraneux qui sont



**Figure 1 - A. Imagerie ultrasonore conventionnelle, dite « focalisée ».** Une onde convergente est utilisée pour déposer l'énergie ultrasonore dans une portion restreinte de l'espace, contraignant à un balayage pour couvrir l'ensemble du champ de vue. En imagerie Doppler, cela se traduit par un nombre restreint d'échantillons temporels par pixel (à droite) puisque l'image est construite « ligne par ligne ». **B. Imagerie ultrarapide utilisant des ondes planes :** cette fois-ci le dépôt d'énergie n'est plus localisé, tous les diffuseurs du milieu renvoient des échos ultrasonores à chaque émission. On a donc accès à un flux continu d'échantillons temporels dans chaque pixel.



**Figure 2** - Images obtenues en Doppler ultrarapide pour différents plans de coupe chez le nouveau-né humain. Trois images à gauche en Doppler de puissance (l'intensité dans un pixel est proportionnelle au volume sanguin local), trois images à droite en Doppler directionnel (idem, mais la direction principale du flux est codée en rouge (vers le haut) ou bleu (vers le bas)). 1. Ventricule. 2. Artère pénétrante corticale. 3. Artère thalamo-striée. 4. Artère médullaire. 5. Artère communicante postérieure. 6. Artère cérébrale antérieure. 7. Artère cérébrale moyenne. 8. Artère péricalluse. 9. Veine de Galien.

particulièrement larges aux endroits que l'on appelle fontanelles. Contrairement à l'os, les fontanelles laissent très bien passer les ultrasons et permettent donc aussi de contourner le problème de la pénétration des ondes au travers du crâne, ce qui a accéléré la translation du Doppler ultrarapide en clinique avec des perspectives très prometteuses.

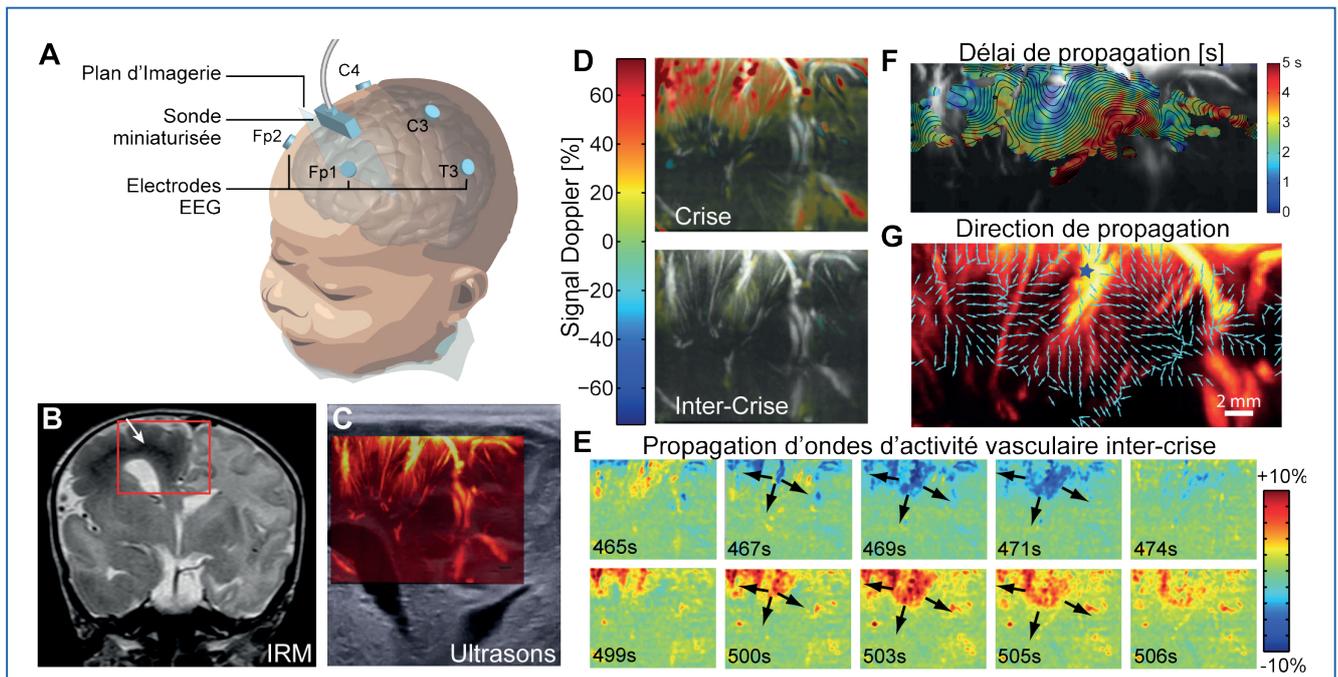
Le Doppler ultrarapide a permis deux avancées majeures pour l'imagerie cérébrale néonatale : imager des vaisseaux sanguins habituellement non détectés par une quantification bien plus sensible et précise du CBV (volume sanguin cérébral) et des vitesses locales de flux, et offrir une possibilité d'imagerie fonctionnelle du cerveau par le biais du suivi de subtils changements hémodynamiques locaux.

Nous avons illustré ce premier aspect dans un article publié en 2014 montrant les premières images en Doppler ultrarapide de la vascularisation cérébrale du nouveau-né (6) : notamment dans le cortex, la sous-plaque, les ganglions de la base, la matière blanche et les zones péri-ventriculaires, autant de zones très fortement surveillées en réanimation néonatale, en particulier dans le cas des nouveau-nés prématurés qui peuvent présenter des lésions dans ces régions, dont les liens possibles avec des dysfonctionnements locaux du système vasculaire restent à éclaircir. Ces images microvasculaires permettent d'observer jusqu'aux artérols et veinules (vitesse de flux  $\sim 2.5$  mm/s), et sont typiquement acquises avec une sonde ultrasonore de fréquence centrale 6 MHz, ce qui donne un bon compromis entre une résolution de 200  $\mu$ m et une pénétration allant jusqu'à 8-10 cm. Dans les vues coronales, les vaisseaux médullaires ainsi que les artères thalamo-striées sont généralement observables, de même que les petites artères pénétrantes corticales dans les plans parasagittaux, ainsi que l'intégralité du cercle de Willis et des branches efférentes dans les plans transverses (Figure

2). L'échantillonnage temporel synchrone et possiblement illimité dans chaque pixel, propre au Doppler ultrarapide, permet une quantification bien plus précise des vitesses des flux sanguins, basée sur une analyse de Fourier efficace dans tous les pixels en même temps. Il en résulte qu'on peut très facilement déduire la direction du flux (Figure 2), mais aussi cartographier des paramètres hémodynamiques comme l'indice de résistivité artérielle local (6).

#### Ultrasons fonctionnels chez les nouveau-nés

L'imagerie fonctionnelle est l'aspect le plus récent et le plus innovant de l'utilisation du Doppler ultrarapide chez le nouveau-né humain (7). Nous avons développé un système combiné fUltrasound-EEG regroupant une sonde échographique spéciale, miniaturisée et maintenue sur la fontanelle antérieure, et 8 électrodes EEG (Figure 3A). C'est un point essentiel pour l'imagerie fonctionnelle bidimensionnelle sur un nouveau-né vigile et mobile que de pouvoir stabiliser au maximum le système d'imagerie. Tout d'abord, ce système fUltrasound-EEG nous a permis de différencier sans ambiguïté deux phases de sommeil (sommeil calme et sommeil agité) du nouveau-né sur la base des fluctuations du signal Doppler ultrarapide, phases dont la nature a été confirmée par l'EEG. En particulier, durant la phase de sommeil agité, qui est souvent rapprochée de l'état de sommeil paradoxal de l'adulte, le signal Doppler ultrarapide présente des fluctuations non localisées de grande amplitude à des fréquences comprises entre 0.05 et 0.1 Hz, ce qui pourrait traduire une activité cérébrale synchrone de grande envergure dans le cerveau. Par ailleurs, nous avons aussi pu cartographier les fluctuations du volume sanguin cérébral chez des nouveau-nés atteints de crises d'épilepsie. Les deux cas cliniques que nous avons rapportés présentaient des atteintes patholo-



**Figure 3** - A. Disposition schématique de la sonde ultrasonore miniaturisée sur la fontanelle antérieure, associée aux électrodes EEG. B. Image IRM de la lésion unihémisphérique, indiquant la zone d'imagerie fUltrasound (rouge). C. Image échographique de la même zone, avec l'image Doppler ultrarapide superposée. D. Activité cérébrale pendant et entre les crises d'épilepsie : le niveau de signal Doppler (donc de CBV) augmente fortement dans la zone lésionnelle pendant une crise. E. Entre les crises, des ondes d'activité vasculaire propagatives ont été observées et étudiées en termes de délai (F) et direction de propagation (G). Adapté de (7).

giques du développement cortical conduisant à des crises uni-hémisphériques (dues à des lésions homolatérales, une hémimégalencéphalie et une dysplasie corticale) (Figure 3BC). Le fUltrasound nous a permis de confirmer ce confinement, avec à chaque fois de fortes fluctuations du signal Doppler ultrarapide dans l'hémisphère pathologique (Figure 3D). De plus, la résolution spatio-temporelle de la technique nous a permis d'observer et d'analyser des ondes d'activité vasculaire se propageant à des vitesses de l'ordre du mm/s et semblant émerger d'un foyer épileptogène dans un gyrus imagé, durant la période séparant deux crises et caractérisée par des pointes-ondes d'activité électrique (Figure 3EFG). La faisabilité et la pertinence ne doivent pas constituer les seuls critères d'importance lors de la mise en œuvre d'une nouvelle modalité d'imagerie. La sécurité est un point majeur, en particulier chez les nouveau-nés très vulnérables. Bien que l'échographie cérébrale conventionnelle soit considérée comme sûre, l'imagerie Doppler (en particulier pour une plus longue durée) a fait l'objet d'un examen critique concernant les problèmes potentiels d'un balayage prolongé à haute intensité. Dans notre étude clinique, les amplitudes et les intensités acoustiques sont bien évidemment restées inférieures aux limites fixées par les normes en vigueur pour l'imagerie diagnostique par ultrasons (Une référence est la norme 510 k, émise par la Food and Drug Administration aux Etats Unis, dans sa déclinaison « Track 3 »). De plus, pour être prudents, nous avons choisi une approche très restrictive avec un index mécanique (MI pour mechanical index) et une intensité moyenne (Ispta pour Intensity

spatial peak time average, une mesure du dépôt d'énergie en profondeur dans le tissu) maintenus à des valeurs très faibles (respectivement  $MI = 0,85$ ,  $Ispta = 43,5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ ) par rapport aux limites acceptées par la FDA (respectivement  $MI < 1,9$  et  $Ispta < 720 \text{ mW} / \text{cm}^2$ ). Grâce à la distribution homogène de l'énergie acoustique dans les tissus lors de l'utilisation d'ondes ultrasonores planes, la qualité et la sensibilité d'imagerie ne sont pas compromises par les faibles valeurs acoustiques utilisées.

Cette première preuve de concept que le fUltrasound est directement utilisable conjointement à de l'EEG, chez les nouveau-nés humains, ouvre un large champ d'applications à la fois pour l'imagerie clinique, mais aussi indirectement pour le préclinique. Avoir une imagerie fonctionnelle cérébrale avec une méthodologie et une résolution spatio-temporelle commune pour les deux contextes (nouveau-nés humains et modèles animaux) est d'une importance capitale pour les études développementales ainsi que pour les études pharmacologiques.

### Impact et perspectives dans les études translationnelles néonatales

Il est important de noter que les modalités d'imagerie largement utilisées en imagerie fonctionnelle chez l'Humain (IRMf, TEP) ne sont pas les plus adaptées en termes de résolution spatio-temporelle pour l'imagerie préclinique. Ceci est encore exacerbé dans le cas des études développementales sur des modèles précliniques de maladies humaines car les cerveaux de jeunes rongeurs sont de très petite dimension. D'autres

techniques largement utilisées pour l'imagerie animale (techniques optiques, électrodes implantées, imagerie par laser speckle, etc.) sont trop invasives ou offrent une profondeur de pénétration trop faible pour l'imagerie néonatale humaine. Le fUltrasound comble ce manque et offre une combinaison de pénétration et de résolution spatiotemporelle unique pour les études translationnelles dans le domaine de la néonatalogie (Figure 4 A). De plus, l'imagerie fUltrasound est aussi facilement mise en œuvre à travers les fontanelles ou à travers le crâne non calcifié de jeunes rats et/ou de jeunes souris. Ceci a déjà été utilisé pour étudier par fUltrasound la chute de la connectivité cérébrale dans un modèle de retard de croissance intra-utérin (8). Il nous reste donc à montrer en clinique que ce retard de croissance intra-utérin peut de même être identifié précocement chez le nouveau-né par fUltrasound, ouvrant la porte à des études translationnelles où imagerie clinique et préclinique se nourrissent mutuellement de leur avancées.

Le fUltrasound représente une nouvelle modalité de neuro-imagerie fonctionnelle à la fois pour les modèles précliniques des maladies du système nerveux central, et pour le suivi des nouveau-nés en situation pathologique. Ce nouvel outil pourrait être introduit dans les soins intensifs néonataux dans un délai de 3 à 5 ans, et permettre de détecter précocement une activité cérébrale anormale associée à des lésions provoquées par des incidents périnataux tels que l'asphyxie périnatale et la prématurité. Le fUltrasound est également une modalité de choix pour les neuroscientifiques qui veulent étudier le développement normal du cerveau et les origines développementales de maladies comme l'autisme.

[charlie.demene@gmail.com](mailto:charlie.demene@gmail.com)

[mickael.tanter@espci.fr](mailto:mickael.tanter@espci.fr)

[Olivier.Baud@unige.ch](mailto:Olivier.Baud@unige.ch)

#### RÉFÉRENCES

- (1) Tanter M, Fink M (2014) Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 61 (1):102–119.
- (2) Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X, Fink M (1999) Time-Resolved Pulsed Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging. *Ultrason Imaging* 21 (4):259–272.
- (3) Demene C, et al. (2015) Spatiotemporal clutter filtering of ultrafast ultrasound data highly increases Doppler and fUltrasound sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging* PP (99):1–1.
- (4) Macé E, et al. (2011) Functional ultrasound imaging of the brain. *Nat Methods* 8 (8):662–664.
- (5) Imbault M, Chauvet D, Gennisson J-L, Capelle L, Tanter M (2017) Intraoperative Functional Ultrasound Imaging of Human Brain Activity. *Sci Rep* 7. doi:10.1038/s41598-017-06474-8.
- (6) Demené C, et al. (2014) Ultrafast Doppler reveals the mapping of cerebral vascular resistivity in neonates. *J Cereb Blood Flow Metab*. doi:10.1038/jcbfm.2014.49.
- (7) Demené C, et al. (2017) Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns. *Sci Transl Med* 9 (411):eaah6756.
- (8) Rideau Batista Novais A, et al. (2016) Transcriptomic regulations in oligodendroglial and microglial cells related to brain damage following fetal growth restriction: FGR and the Developing Brain. *Glia* 64(12):2306–2320.

## Hommages

### Jean-Marie Cabelguen

| PAR LA SECTION 69 DU CNU



C'est avec une grande tristesse que la section 69 du CNU a appris le décès de Jean-Marie Cabelguen. Au-delà de ses qualités unanimement reconnues de chercheur et d'enseignant, Jean-Marie avait servi pendant de nombreuses années dans la section 69 du CNU.

Son profil de physicien/neuroscientifique/biomécanicien transparaisait dans ses évaluations et ceci a permis d'élargir la définition des neurosciences au sein de la section. Nous lui témoignons ici notre reconnaissance et notre gratitude et tâcherons de garder cette ouverture d'esprit critique dans notre travail. Nos pensées vont à sa femme et ses enfants.

[alain.trembleau@upmc.fr](mailto:alain.trembleau@upmc.fr)

### Jacques Taxi

| PAR ANDRÉ CALAS



Jacques Taxi est décédé le 5 décembre 2017 à 95 ans. Toute sa carrière, depuis la licence et l'agrégation (1949) s'est déroulée à Jussieu où, professeur de Cytologie puis professeur émérite, il a travaillé jusqu'à ces derniers mois avec le microscope électronique pour

l'équipe de Fatiha Nothias. Elève et collaborateur de René Couteaux, il s'est d'emblée spécialisé dans le système nerveux périphérique et notamment végétatif. Il y mit en évidence la libération non-synaptique des médiateurs, leur coexistence avec les neuropeptides et décrit les post-synaptiques et encore énigmatiques « corps de Taxi ».

Enseignant respecté, il a formé à l'histologie et à la cytochimie des générations de neurobiologistes français mais aussi étrangers, tout particulièrement russes dont il parlait la langue. Tous déplorent la perte d'une référence scientifique et d'une personnalité libre, bienveillante et généreuse.

[andre.calas@laposte.net](mailto:andre.calas@laposte.net)

## Les techniques de modification ciblée du génome entre biologie, soins et éthique

| PAR HERVÉ CHNEIWEISS\*



J'entends encore résonner dans mes oreilles ces mots d'un mandarin de la Salpêtrière au milieu des années 1980 : « mon pauvre ami, je ne vois pas ce que la génétique pourrait apporter à la neurologie » après que je lui ai parlé de mon désir d'approfondir mes connaissances en biologie moléculaire pour aborder certaines maladies humaines du système nerveux. Il fallut la clairvoyance et l'intelligence d'Yves Agid associé à l'engagement et à la ténacité d'Alexis Brice pour que la neurogénétique puisse se développer quelques années plus tard dans le fidèle lignage de Jean-Martin Charcot et de ses élèves. Aujourd'hui nos étudiants apprennent comme une évidence que l'expansion de répétitions de l'hexanucléotide GGGGCC (G4C2) dans le premier intron du gène C9ORF72 est l'origine génétique la plus fréquente de la maladie de Charcot, la sclérose latérale amyotrophique (C9-ALS), comme de la démence frontotemporale. Instruits de certaines erreurs du passé, il ne faudrait pas que les neurosciences ratent aujourd'hui le train d'une révolution qui bouleverse les sciences du vivant et les biotechnologies, règne végétal comme règne animal, à savoir la modification ciblée du génome, que cette dernière utilise le système CRISPR/Cas9 ou des techniques plus récentes qui évitent la coupure de l'ADN.

Cibler le génome pour changer la séquence d'un gène, et en conséquence son expression, n'est pas nouveau. Mais indiscutablement, l'utilisation de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) / Cas9 (1), est une révolution technologique majeure. C'est l'un des plus récents progrès des technologies qui permettent l'addition, l'élimination ou la modification sélective de séquences d'ADN, résumées sous le terme « édition du génome » (2). Si la séquence du génome édité correspond à un gène, alors la séquence d'acides aminés de la protéine codée par le gène peut être altérée et, dans certains cas, cela peut entraîner des changements dans son activité et sa

fonction, et / ou de sa localisation cellulaire ou de sa durée de vie. Inversement, l'édition du génome peut entraîner la correction d'une fonction défectueuse d'un gène dans un contexte biologique spécifique.

CRISPR / Cas9 induit une coupure double brin dans l'ADN à des sites sélectionnés dans le génome pour n'importe quelle cellule de n'importe quelle espèce. En pratique, l'ARN guide (ARNg) conduit l'endonucléase Cas9 à une séquence spécifique avec instruction de couper les deux brins d'ADN. L'ARNg doit être complémentaire de la séquence cible choisie et situé à côté d'un court motif de séquence d'ADN appelé «PAM» (motif adjacent protospacer) pour permettre à Cas9 de se lier au locus génomique cible. La cellule peut alors utiliser deux mécanismes différents pour réparer la rupture : la jonction terminale non homologue (NHEJ) ; ou une réparation dirigée par homologie (HDR). Si l'objectif est d'éteindre l'expression du gène cible, il suffit de permettre au système NHEJ de réparer la coupure. Le NHEJ est sujet à l'erreur et le gène réparé sera très probablement muté par l'insertion et / ou la délétion (INDEL) aléatoires de nucléotides. Si l'objectif est de corriger une mutation préexistante, la réparation doit rétablir la séquence «normale». Pour ce faire, il faut mobiliser le HDR qui nécessite l'introduction d'une séquence d'ADN modèle (template). Cela s'applique également lors de l'introduction d'une mutation pour imiter un variant de gène. La mobilisation et l'efficacité du NHEJ sont proches de 100 % dans certains cas tandis que l'efficacité d'une correction mobilisant l'HDR est beaucoup plus aléatoire et rarement supérieure à 20 %.

Dotée de ces nouveaux outils si faciles à mettre en œuvre et si efficaces, l'imagination des chercheurs semble sans limites, et de nombreuses adaptations techniques ont déjà été faites pour, par exemple, modifier simultanément plusieurs cibles, utiliser une molécule Cas9 inactive pour ancrer à une séquence promoteur spécifique un complexe moléculaire permettant l'expression augmentée / diminuée d'un gène, ou d'un fluorophore (3), ou développer un système CRISPR programmable (RCas9) capable d'éliminer spécifiquement les ARN toxiques causant des maladies héréditaires domi-

\* (Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 Institut de Biologie Paris Seine (IBPS) Neuroscience Paris Seine, UMR CNRS 8246, INSERM 1130 F-75005, Paris).

nantes telles que la dystrophie myotonique de type 1 ou 2 (DM1 / 2), la maladie de Huntington ou la C9-ALS (4,5). En neuroscience les techniques de modification ciblée du génome permettront de concevoir rapidement et facilement des modèles cellulaires et animaux de troubles neurologiques et mentaux humains lorsqu'il existe des bases génétiques connues, y compris la plupart des troubles neurodégénératifs et neurodéveloppementaux. Les nouvelles techniques modifient également le jeu de la thérapie génique, avec des essais cliniques en cours sur les dystrophies musculaires, par exemple.

Pratiquement toutes les branches des sciences de la vie seront bientôt pénétrées par le développement rapide des technologies d'édition du génome. Pour l'homme, les changements génétiques peuvent cibler les cellules somatiques, les cellules germinales et les embryons. Pour les autres animaux, des applications existent déjà pour le bétail et les animaux de laboratoire (modélisation de maladies humaines). Des modifications du génome animal ou végétal peuvent impacter l'environnement et la biodiversité. L'un des exemples le plus clair est le forçage génétique ou gene-drive où une cassette CRISPR / Cas9 est capable de s'auto-perpétuer, propageant ainsi rapidement une information génétique parmi tous les membres d'une population donnée. Cette stratégie soulève de grand espoir pour la lutte contre les maladies vectorielles (Paludisme, Dengue, Zika...), mais suscite des inquiétudes quant à son utilisation abusive ou incontrôlée. Les technologies d'édition de gènes pourraient être utilisées également pour le développement d'armes génétiques de destruction massive.

Plusieurs institutions académiques et comités d'éthique, dont l'Académie nationale américaine des sciences (NAS) et l'Académie nationale de médecine (NAM) (6) et, plus récemment, le Conseil consultatif scientifique des Académies européennes (EASAC) (7), ont abordé les aspects éthiques, juridiques et sociaux (ELSA) soulevés par ces nouveaux outils d'édition de génomes (8). Sur la base de son propre rapport publié en décembre 2015, le comité d'éthique de l'INSERM a développé depuis mars 2016 une concertation avec un large panel d'acteurs européens pour réfléchir et favoriser une recherche responsable utilisant des technologies d'édition de génomes ce qui a abouti en mars 2018 à la création d'une association internationale, ARRIGE.

La première préoccupation éthique est d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et l'innocuité des techniques d'édition du génome afin que la balance bénéfice-risque de toute application clinique potentielle puisse être correctement évaluée. De fait, il nous manque encore un contrôle complet sur la réparation après coupure, l'intervention du NHEJ vs du HDR. Par exemple, les INDELS résultant du NHEJ sont aujourd'hui aléatoires et différents pour chaque brin d'ADN. Il est nécessaire également d'évaluer tous les effets potentiels hors-cible (coupures sur les sites non sélectionnés) et mosaïques (coupure d'un seul brin donc cellules filles dissemblables), ainsi que des effets épigénétiques, à court et à long terme. Afin de promouvoir ces études, il est nécessaire de définir des méthodes standardisées.

Ce sera l'un des buts de l'association internationale de créer un comité *ad hoc*, composé d'experts issus d'un large éventail de disciplines aussi diverses que la biologie moléculaire et cellulaire, l'écologie et diverses sciences sociales. En outre, le comité devra s'appuyer sur un processus de discussion ouvert et transparent, comprenant des représentants des organisations de patients, des comités d'éthique et du secteur économique, ainsi que du secteur de la communication. Une question éthique majeure est l'application potentielle des techniques d'édition du génome aux embryons humains. La France, ainsi que de nombreux autres pays membres, a ratifié la Convention d'Oviedo du Conseil de l'Europe, y compris son article 13, qui concerne la modification du génome germinale. L'article interdit toute modification génétique qui pourrait être transmissible/héritable. Cependant, nous croyons que le moment est venu de discuter ouvertement d'une analyse au cas par cas d'un nombre limité de troubles génétiques, comme la maladie de Huntington, qui pourraient être prévenus par l'édition du génome. De toute évidence, cette discussion ouverte est nécessaire pour que la société conserve sa confiance générale dans la science et obtienne le suivi approprié de tout travail de laboratoire ou de toute application médicale des techniques d'édition du génome, en particulier celles qui sont irréversibles et permanentes. Un autre défi éthique consiste à contrôler l'enthousiasme actuel excessif vis-à-vis des techniques d'édition du génome. Certaines promesses thérapeutiques peuvent engendrer des attentes dystopiques. De plus, il est important de sensibiliser à la distinction claire entre le soin / traitement des maladies humaines et augmentation des performances (transhumanisme).

Enfin, il faut attirer l'attention sur le concept plus philosophique du dynamisme et de la plasticité de tous les organismes vivants qui s'oppose à l'idée fautive d'une nature, en particulier humaine, fondée uniquement sur le déterminisme biologique. Pour ce faire, nous devons encourager plus de débats à la fois au sein de la communauté scientifique et avec le reste de la société civile.

[herve.chneiweiss@inserm.fr](mailto:herve.chneiweiss@inserm.fr)

<http://www.ibps.upmc.fr/fr/Recherche/umr-8246>

#### RÉFÉRENCES

- (1) Mojica, F.J. and L. Montoliu, On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. *Trends Microbiol* 2016; 24: 811-20.
- (2) Gaj, T., C.A. Gersbach, and C.F. Barbas, 3rd, ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol* 2013; 31: 397-405.
- (3) Barrangou, R. and J.A. Doudna, Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nat Biotechnol*, 2016; 34:933-941.
- (4) Batra, R., et al., Elimination of Toxic Microsatellite Repeat Expansion RNA by RNA-Targeting Cas9. *Cell*, 2017; 170: 899-912 e10
- (5) Pour une revue d'actualité sur les utilisations possibles des techniques CRISPR/Cas9 en neuroscience nous suggérons au lecteur la lecture de *Applications of CRISPR/Cas9 in the Mammalian Central Nervous System*. Savell KE, Day JJ. *Yale J Biol Med*. 2017; 90: 567-581.
- (6) <https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>
- (7) [http://www.easac.eu/fileadmin/PDF\\_s/reports\\_statements/Genome\\_Editing/EASAC\\_Report\\_31\\_on\\_Genome\\_Editing.pdf](http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Genome_Editing/EASAC_Report_31_on_Genome_Editing.pdf)
- (8) Chneiweiss, H., et al., Fostering responsible research with genome editing technologies: a European perspective. *Transgenic Res* 2017; doi: 10.1007/s11248-017-0028-z

## La Société des Neurosciences fête ses 30 ans !

| PAR LYDIA KERKERIAN-LE GOFF  
Présidente



Notre Société fête ses trente ans ainsi que les vingt ans de la Semaine du Cerveau qu'elle coordonne en France sous l'égide de l'Alliance Européenne Dana pour le Cerveau. L'idée que l'étude du système nerveux constitue une unité scientifique n'a pas émergé avant le début des années 60, et le terme de Neurosciences a

commencé à marquer l'identité d'un domaine de recherche à part entière, ignorant les barrières disciplinaires traditionnelles, avec la création de la Society for Neuroscience aux États-Unis en 1969.

En France, il y a trente ans, les scientifiques travaillant sur le système nerveux ne se définissaient pas comme des neuroscientifiques en première instance mais comme des physiologistes, anatomistes, comportementalistes, biochimistes... La Société des Neurosciences a contribué à créer et à consolider l'identité du champ scientifique des Neurosciences au niveau national, en fédérant les neuroscientifiques quelques soient leurs intérêts, approches et niveaux d'analyse, de la recherche fondamentale à la clinique, et à donner une visibilité internationale à la communauté française des Neurosciences. Notre Société revendique la diversité des spécialités qu'elle fédère comme une force et une richesse, diversité mise en avant notamment dans ses manifestations scientifiques. Tournée vers l'avenir, elle développe des actions spécifiques vers les jeunes neuroscientifiques. Elle œuvre également pour un dialogue avec les sociétés sœurs, dont la Société de Neurologie, et les associations de patients. Une autre de ses missions est le partage des connaissances avec le plus grand nombre. Ainsi, elle organise des conférences grand public adossées à ses manifestations scientifiques et coordonne la Semaine du Cerveau, rendez-vous annuel des neurosciences avec le public, qui connaît un succès croissant.

Dès sa création, la Société a œuvré pour l'ouverture internationale et a intégré l'European Neuroscience Association (ENA), qui a été remplacée par la Federation of European Neuroscience Societies (FENS), puis elle est devenue membre de l'International Brain Research Organization (IBRO). Elle ne cesse depuis, de développer ses partenariats internationaux.

Cet anniversaire est l'occasion de rendre hommage aux visionnaires qui ont été les promoteurs de la création de la Société des Neurosciences et à ceux qui l'ont bâtie. Au fil des ans, notre Société s'est structurée et professionnalisée grâce à un investissement constant et fidèle. Je tiens ici à saluer très sincèrement cet engagement et à remercier tous ceux qui l'ont animée avec le même dynamisme et la même volonté de représenter et servir une communauté soudée dans un objectif commun, sans oublier ses principaux acteurs et ambassadeurs : ses membres !

[lydia.kerkerian-le-goff@societe-neurosciences.fr](mailto:lydia.kerkerian-le-goff@societe-neurosciences.fr)

Nicolas Beck

### En finir avec les idées reçues sur la vulgarisation scientifique

Editions Quae

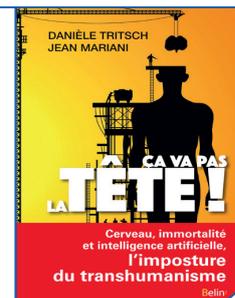


*Les chercheurs ont souvent des idées reçues sur la culture scientifique, qui n'aurait soi-disant pas grande utilité et leur ferait perdre du temps. Mais si c'était tout le contraire ? L'auteur propose aux scientifiques de se familiariser avec les concepts et outils de la vulgarisation scientifique pour ne plus envisager leurs recherches sans moments d'échanges avec la société.*

Danièle Tritsch  
Jean Mariani

### Ça va pas la tête !

Editions Belin



**Le seul livre qui dénonce l'imposture du transhumanisme, arguments scientifiques à l'appui**

*Depuis quelques années un mouvement d'idées, venu des États-Unis, a pris un essor considérable dans le monde au point qu'il a été qualifié de Révolution, la Révolution transhumaniste.*

*Demain, on vivra 200 ou 300 ans... et bien sûr en parfaite santé : l'immortalité n'est pas loin. Ces prophéties s'appuient sur les avancées réelles apportées par l'intelligence artificielle et la recherche en biologie, en particulier dans le domaine du vieillissement, passant ainsi allègrement de l'homme préservé et/ou augmenté au post-humain. Mais dès que l'on s'intéresse au cerveau, les données sont particulièrement complexes et ne vont pas dans le sens de ces prophéties. Il existe une contradiction criante entre la jeunesse éternelle promise et la réalité actuelle qui reste terrifiante.*

*Fort de l'expérience médicale, scientifique et pédagogique des auteurs, ce livre montre que les efforts lents et soutenus de la recherche biologique et médicale, auxquels l'intelligence artificielle apportera sa contribution, restent la seule voie pour non seulement comprendre le fonctionnement du cerveau, mais aussi le maintenir en bonne santé (cerveau préservé), le doter de capacités nouvelles (cerveau augmenté) et, dans un délai non prévisible à ce jour, guérir ou stabiliser les maladies neuro-dégénératives (cerveau réparé). Quant au post-humain, il ne s'appuie a fortiori sur rien de tangible.*

#### Auteurs

*Danièle Tritsch et Jean Mariani possèdent une autorité scientifique incontestable dans le domaine des neurosciences et du vieillissement. Professeurs d'Université, ils ont créé et dirigé un grand laboratoire de recherche et exercé de nombreuses responsabilités à l'Université Pierre-et-Marie Curie, au CNRS, à la Région Île-de-France et au ministère de la Recherche.*

Société  
des  
Neurosciences  
■■■■

# NeuroFrance 2019

MARSEILLE, 22-24 MAY  
International meeting



Registration and abstract submission  
OCTOBER 2018

[www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

