

**ALLOCUTION DE MADAME LE PROFESSEUR PATRICIA S. GOLDMAN-RAKIC,
LAUREATE DU PRIX INTERNATIONAL 1989 DE LA FONDATION FYSSSEN**

Monsieur le Ministre de la Recherche et de la Technologie,
Monsieur l'Ambassadeur des Etats-Unis en France,
Madame le Président,
Messieurs les Membres du Conseil d'Administration et du Conseil Scientifique,
Mes Chers Amis et Collègues,
Mesdames et Messieurs,

Je désire vous exprimer ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez accordé. J'accepte le Prix 1989 International de la Fondation Fyssen au nom de mes étudiants et de mes collègues dont la collaboration a été décisive, mais aussi à titre d'hommage aux nombreux scientifiques, à travers le monde, qui ont contribué aux progrès de la neuroscience intégrée et qui ont rendu ce champ d'étude particulièrement passionnant et prometteur.

Mes propres recherches se sont concentrées sur le cortex cérébral. Généralement considéré comme le couronnement de l'évolution du cerveau, le cortex n'a cessé d'intriguer scientifiques et cliniciens qui explorent ses mystères depuis bientôt deux siècles. Il est généralement admis que nos acquis les plus importants dans la compréhension de la structure et de la fonction du cortex ont été réalisés grâce à l'étude des aires corticales sensorielles. En revanche, le progrès a été beaucoup moins rapide dans l'étude des régions associatives particulièrement développées dans le cerveau humain.

Je me suis intéressée au cortex préfrontal. L'intégrité de cette région est nécessaire non seulement aux fonctions exécutives du cerveau - par exemple la capacité de faire des projets - mais aussi à l'unité de la personnalité humaine; en effet, les dysfonctions du cortex préfrontal ont été associées aux troubles mentaux tels que la démence sénile de type Alzheimer, la maladie de Pick ou la schizophrénie.

Modèle animal de la fonction préfrontale

La planification du futur, ainsi que d'autres formes de pensée créative, sont des fonctions globales qu'il est malaisé de conceptualiser dans les termes mécanistes de la science. Les neurobiologistes ont d'ailleurs souvent renoncé à étudier ces fonctions, car ils pensaient qu'elles n'étaient pas accessibles à l'analyse scientifique ou qu'elles appartenaient strictement aux domaines des sciences sociales et psychologiques. Evidemment, un des problèmes fondamentaux qui se posent, est de découvrir si les fonctions du type "planification de l'avenir" peuvent être réduites à des fragments élémentaires susceptibles d'être étudiés en situation de laboratoire. Les qualités globales opérations telles que l'idéation, la mémoire, la pensée, peuvent-elles être basées sur les capacités unitaires médiatisées par une simple cellule corticale ou un groupe de cellules ayant des activités distinctes mais coordonnées? Plus important encore, peut-on trouver des fragments de ces fonctions dans les modèles animaux où elles pourraient être analysées en termes cellulaires et même moléculaires? J'ai toujours pensé que la réponse à ces questions était positive et, en conséquence, mon laboratoire s'est défini deux champs de recherches : d'abord le comportement cognitif, ensuite l'organisation neuroanatomique du cerveau, sans oublier les relations réciproques que ces deux champs entretiennent. Dans cette perspective, il est nécessaire d'étudier le comportement aussi bien que le cerveau; il est nécessaire également d'effectuer ces études sur des animaux capables de performances cognitives du plus haut niveau; c'est la raison pour laquelle nous avons étudié des primates non-humains: les singes de l'espèce macaque.

Fonction principale du cortex préfrontal: la régulation du comportement par la représentation cognitive.

Au cours de ce bref exposé, j'aimerais décrire les deux champs de recherches en question: fonctionnel et anatomique. Premièrement, en ce qui concerne les analyses de comportement, je suis en mesure d'avancer qu'une subdivision majeure du cortex préfrontal - à l'intérieur et autour de la fissure principale est essentiellement un type de cortex "à mémoire" (Fig. 1). Par cette expression, je désigne une région du cerveau spécialisée dans le stockage d'informations pendant

un bref laps de temps: par exemple, capable de garder un numéro de téléphone jusqu'à ce qu'il soit entièrement composé. Cette mémoire à court terme est appelée "mémoire active ou mémoire représentative". De même que pour l'atome dans la matière ou pour le conditionnement classique dans le comportement, la mémoire active n'est pas directement observable mais l'analyse des conditions qui la produisent permet d'en déduire l'existence. Cette fonction de la mémoire active peut être mesurée par une catégorie de tests "à réponse différée"; ces tests permettent d'évaluer la capacité d'un organisme de répondre à une situation sur la base d'informations mises en réserve dans sa mémoire plutôt que grâce aux informations présentées directement par l'environnement. Lors des épreuves, la réponse correcte n'est pas indiquée par les stimulus extérieurs présents au moment de la réponse; le choix doit plutôt être guidé par le souvenir de ce que le sujet a vu ou fait lors de l'expérience précédente. Ainsi la réaction est guidée par la mémoire plutôt que par la perception sensorielle. Il est intéressant de remarquer que le test "à réponse différée" présente une similitude formelle avec le test "Permanence de l'objet" (AB, stage IV) de Jean Piaget. On se souvient que ce test a été utilisé à l'échelle mondiale pour dresser la carte des étapes du développement cognitif de l'enfant. Les travaux récents dans mon laboratoire ont démontré que, pour le test de Piaget, comme pour le test "à réponse différée", le succès dans ces épreuves dépend entièrement de l'intégrité du cortex préfrontal. Lors des tests, l'enfant humain normal et le singe "préfrontal" opèrent de manière similaire et tous deux sont fortement guidés par des réactions habituelles et prédominantes plutôt que par des principes de représentation. Les deux organismes se comportent comme si "hors de vue" signifiait "hors d'esprit". Ceci pourrait être prévisible si le mécanisme qui guide le comportement par la représentation cognitive était détruit chez les singes présentant des lésions préfrontales ou si ce mécanisme n'était pas encore développé dans le cerveau de l'enfant. Nous en avons conclu que les deux types d'épreuves - le test AB et le test "à réponse différée" - mesurent un processus commun: l'émergence de la mémoire active ou représentative. Ce processus sous-tend notre certitude qu'un objet continue à

exister dans le temps et dans l'espace quand il n'est plus dans le champ visuel. De ce point de vue, la conception de la permanence de l'objet, en particulier, et l'aptitude de conceptualiser en général, semblent dépendre de la capacité élémentaire de mettre en réserve les représentations du monde extérieur et de baser des réactions sur ces représentations en l'absence de l'objet de référence. De plus, l'aptitude de la mémoire active, qui émerge tôt dans la vie postnatale, accomplit une double fonction: elle initie la réaction correcte envers une situation et, secondairement, elle rejette ou inhibe la large variété de réponses incorrectes possibles. Certains aspects de la fonction "réponse différée" ont été récemment simulés par ordinateur par Dehaene et Changeux.

Finalement, nous avons émis l'hypothèse que le cortex préfrontal est composé de multiples modules de mémoire, chacune spécialisée dans le traitement d'une classe différente d'information. Dans ce contexte, l'aire de Broca, le centre expressif du langage humain, situé dans le cortex préfrontal, peut être considérée comme spécialisée dans la régulation du comportement (par exemple les mouvements du larynx, de la langue et des lèvres) sur la base de représentations linguistiques.

Analyse cellulaire du cortex préfrontal

Nous avons beaucoup mieux compris le rôle du cortex préfrontal dans la mémoire représentative grâce aux découvertes faites lors de l'enregistrement des neurones individuels préfrontaux de singes éveillés accomplissant des tests "à réponse différée". Cette approche très efficace permet la décomposition de la fonction "mémoire active" dans ses sous-fonctions constitutives - input, délai, output. Nous avons utilisé un paradigme oculogyre (fig. 2) dans lequel le singe est entraîné à concentrer son regard sur un point central de l'écran d'un moniteur TV; le singe doit maintenir son regard fixe pendant qu'un stimulus-cible est présenté brièvement dans une portion du champ visuel sélectionné au hasard. Quand le moment de la réponse différée intervient, le singe doit indiquer du regard où la

cible a été présentée. Cette méthode permet à l'expérimentateur de stimuler un sous-ensemble spécifique d'itinéraires visuels et ainsi, de contrôler explicitement les contenus de la mémoire de l'animal lors de chaque expérience. Grâce au paradigme oculogyre, nous avons réussi à démontrer qu'une classe de neurones de la fissure principale accède aux informations sensorielles spatio-visuelles concernant le champ visuel tout entier et qu'une autre classe de neurones de la même région intervient pour l'amorce de la réaction et du feed-back lui-même. Notre résultat le plus important est peut-être la démonstration que les neurones préfrontaux ont des "champs de mémoire" c'est-à-dire que les transmissions de signaux d'un neurone préfrontal individuel augmentent quand une cible particulière, et cette cible seulement, quitte le champ visuel (Fig. 3) il semble que le même neurone encode toujours le même emplacement et que différents neurones encodent des emplacements différents. Ainsi, il apparaît que dans le cortex préfrontal, il existe une carte mnémonique des directions qui est organisée en termes de coordonnées spatio-visuelles. De plus, quand l'activité d'un neurone n'est pas soutenue à travers la période du délai, l'animal fait une réponse peu appropriée. L'activité du neurone retient la mémoire. Ces résultats (ainsi que d'autres non exposés ici) témoignent fortement en faveur d'un rôle, au niveau cellulaire, des neurones préfrontaux, dans la mémoire représentative, c'est-à-dire, la conservation d'informations en l'absence du stimulus initialement présent. En conséquence, bien que les singes présentant des lésions préfrontales n'ont aucune difficulté à mouvoir leur regard vers une cible visuelle ou à atteindre un objet désiré, il leur est problématique de diriger les mêmes réactions motrices vers une cible ou un objet mémorisés; en fait, ils présentent ce que nous avons appelé un "scotome mnémonique", la perte de la mémoire concernant les emplacements particuliers dans l'espace. Ainsi, il est possible d'imaginer que l'endommagement du cortex préfrontal laisse indemne la perception du monde extérieur mais qu'il détruit l'aptitude à utiliser cette connaissance pour guider le comportement.

Composantes de la Fissure Principale

Maintenant, passons à l'autre aspect du problème: les réseaux neuronaux qui sous-tendent la mémoire active (Fig. 4). Durant ces dix dernières années, des progrès majeurs dans les techniques anatomiques nous ont permis de dresser un tableau particulièrement fidèle et précis des éléments du circuit qui connecte le cortex préfrontal aux autres centres majeurs. Nos propres recherches se sont concentrées sur la région de la fissure principale que nous savons être d'une importance fondamentale pour les performances dans les tests "à réponse différée" et donc pour la fonction de "mémoire active spatio-visuelle" du cortex préfrontal. Nous avons sélectionné cette région particulière avec la conviction que l'analyse neurobiologique d'une subdivision majeure du cortex associatif servira de modèle et de point de départ à l'analyse des autres subdivisions et à l'établissement d'une théorie unifiée de la fonction du cortex préfrontal. La mémoire active est une fonction complexe commune au singe et à l'homme. Dans les tests "à réponse différée", la sélection de direction constatée dans les réponses des neurones enregistrés dans la fissure principale, implique l'accès aux informations spatio-visuelles nécessaires pour enregistrer l'emplacement de la nourriture cachée. En effet, l'entrée de données majeures dans la fissure principale provient du cortex pariétal postérieur, le centre cortical de la vision spatiale. Etant donné l'aspect mnémonique des fonctions "réponse différée", on pourrait présumer que la fissure principale interagit avec l'hippocampe, la structure sous-corticale majeure, cruciale pour certaines formes de mémoire. A l'appui de cette hypothèse, de multiples connections, directes et indirectes relient la fissure principale à l'hippocampe et il est hors de doute que ces connections jouent un rôle majeur en dégageant des informations mises en réserve à long-terme et en les rendant immédiatement utilisables. En fait, nos expériences anatomiques, explorant les connections à l'aide d'une méthodologie efficace basée sur des doubles-traceurs, nous ont révélé un réseau complet de connections réciproques entre la fissure principale et environ quinze autres aires du cortex associatif. Nous pensons que

ces connections constituent un réseau neuronal spécialisé dans le traitement des informations spatiales; nous pensons également que ce réseau est paradigmatique d'autres réseaux similairement organisés en parallèle, mais spécialisés dans d'autres domaines cognitifs, par exemple, la cognition de l'objet, la connaissance sémantique, etc.

Les connections anatomiques par lesquelles les neurones préfrontaux participent à la sélection ou à l'inhibition des réponses appropriées ont aussi été examinées et établies en détail. Cette structure anatomique inclut des projections de la fissure principale sur les centres moteurs qui peuvent effectuer les mouvements des yeux, de la bouche et des mains. En possession de ces faits, il est possible de se faire une idée et de l'architecture synaptique et des diagrammes des connections qui sous-tendent une fonction corticale spécifique comme la mémoire représentative. Bien que le cortex préfrontal ne soit probablement pas capable de générer des actes moteurs indépendamment, il se peut, néanmoins, qu'il régularise le comportement moteur en lançant des ordres - parfois les facilitant, parfois les annulant - ordres adressés aux structures directement responsables de la programmation d'actes moteurs spécifiques, c'est-à-dire l'évaluation et la performance même des actes.

Enfin, il est bien connu, grâce aux études séminales de Anne-Marie Thierry, Jacques Glowinski et Brigitte Berger ici à Paris, que le cortex préfrontal humain est riche en catécholamines ainsi qu'en d'autres substances neurotransmettrices. Nous avons fait des observations similaires sur le cortex préfrontal du primate non-humain (Fig. 5). Nos études antérieures en biochimie et celles, plus récentes, en immunohistochimie, portant sur la dopamine dans le cortex du primate ont confirmé plusieurs hypothèses: d'abord que le plexus des axones de la catécholamine du cortex préfrontal est très complexe; ensuite que la distribution de cette innervation correspond en gros à la distribution des récepteurs des neurotransmetteurs D-1 et D-2; et enfin que la déplétion de catécholamines dans le cortex peut causer des déficits mnémoniques semblables à ceux produits par des lésions chirurgicales subies par la fissure principale. En revanche, la "thérapie

de remplacement" utilisant le neurotransmetteur pertinent peut restaurer le processus de la mémoire. Nos études les plus récentes, au cours desquelles nous avons effectué des injections intracérébrales d'antagonistes sélectifs de la dopamine, semblent indiquer que les récepteurs D-1 jouent un rôle sélectif dans la mémoire active des singes normaux. Avec Brigitte Berger, nous travaillons actuellement à localiser les cellules du cortex qui sont porteuses de la plupart de ces récepteurs; pour le faire, nous utilisons du DARPP-32, un marqueur pour cellules dopaminoceptives, richement investies en récepteurs D-1.

Organisation modulaire du cortex préfrontal

Du point de vue de l'analyse du rapport structure-fonction, il a été très encourageant de découvrir que le cortex préfrontal a une organisation de type modulaire et nous tentons actuellement d'analyser la division du travail au sein des "colonnes" corticales, à la fois au niveau ultrastructurel et au niveau fonctionnel. Par exemple, nous sommes actuellement en mesure de visualiser directement les régions du système nerveux central qui sont activées quand un animal effectue un test "à réponse différée". Cette expérience aurait été impensable, il y a quelques années à peine, avant l'introduction des méthodes autoradiographiques qui permettent de visualiser l'activation métabolique dans des sections anatomiques. Dans la méthode de Sokoloff, un "pulse label" de précurseur du glucose, le 2-déoxyglucose, est injecté par intraveineuse dans un singe qui a été entraîné à effectuer une tâche donnée pendant une période de quarante-cinq minutes. Utilisant cette technique, nous avons établi que le cortex préfrontal, de même que beaucoup de régions avec lesquelles il est connecté (par exemple la formation hippocampique et le noyau médiodorsal du thalamus), sont activés sélectivement pendant les opérations du test "à réponse différée". Nous en concluons que le réseau neuronal entier est interconnecté non seulement anatomiquement mais aussi fonctionnellement.

Rôle du cortex préfrontal dans la maladie mentale

Un grand nombre de troubles neurologiques et psychiatriques altèrent les processus cognitifs et mnémoniques, et la dysfonction du cortex préfrontal en a souvent été directement ou indirectement rendue responsable. De toutes les maladies mentales, la schizophrénie est une de celles qui ont été le plus souvent mises en relation avec le cortex préfrontal. Le catalogue des symptômes qui définissent la schizophrénie est un sujet de discussions et de recherches continuelles, sujet compliqué par le fait qu'il existe probablement beaucoup de sous-classes de la maladie. Néanmoins, les syndromes principaux: cognitifs, émotionnels et motivationnels, associés à la schizophrénie présentent des ressemblances frappantes avec des troubles qui affectent les patients ayant subi des dommages physiques au cortex préfrontal: pensée désorganisée, problèmes de concentration, affect inapproprié ou déprimé et manque d'initiative. De même que le patient atteint au lobe préfrontal, le schizophrène conserve des aptitudes normales pour effectuer des opérations simples et de routine; chez tous les deux coexistent les habitudes et la fragmentation, la stéréotypie et la désorganisation des comportements guidés par des représentations symboliques ou verbales. Les études neuropsychologiques soutiennent les observations cliniques. Les patients schizophrènes sont sévèrement handicapés à la fois dans les tests "à réponse différée" portant sur l'organisation de l'espace et dans le test du tri des cartes dit Wisconsin qui permet de diagnostiquer les blessures du cortex préfrontal chez les humains. Les études du flux sanguin cérébral et du métabolisme cérébral local de ces patients montrent qu'ils ont un flux sanguin préfrontal plus faible ce qui correspond bien aux performances médiocres observées lors du test Wisconsin. De plus, il a aussi été constaté chez des sujets schizophrènes des anomalies électroencéphalographiques dans le cortex préfrontal et des signes de perturbation de la fonction frontale du champ visuel. Bien qu'il soit peu probable qu'une lésion structurale flagrante existe dans le cortex préfrontal des schizophrènes, il faut certainement chercher la cause directe ou indirecte des symptômes sus-

mentionnés comme la désorganisation et la fragmentation du processus de pensée ou le comportement incohérent, dans les circuits cortico-corticaux qui établissent les modèles intérieurs de la réalité et les ajustent aux exigences de la situation actuelle.

Si, comme ces découvertes et d'autres, non exposées ici, tendent à le suggérer, le cortex préfrontal joue un rôle crucial dans la schizophrénie, alors nous pouvons peut-être considérer cette maladie comme un effondrement des processus par lesquels la représentation cognitive gouverne le comportement. Il est intéressant de rappeler que l'on a décrit le comportement schizophrénique comme excessivement dominé par la stimulation immédiate plutôt que par un dosage normal d'informations présentes, intériorisées et passées. De même que chez les patients souffrant de dommages frontaux structurels, l'effet global des altérations dans le fonctionnement intellectuel, émotionnel et motivationnel du schizophrène, aboutit à un changement dramatique de la personnalité; et tous ces symptômes peuvent être attribués à une "panne" dans le processus microscopique de la mémoire active, le gouvernail du comportement courant par la représentation cognitive. Bien que toute mise en formule des maladies mentales soit nécessairement inadéquate, il semble inévitable que les efforts futurs investis dans la compréhension du lobe frontal aux niveaux cellulaire et moléculaire, soient récompensés par une meilleure compréhension de la maladie mentale.

A tout le moins, c'est notre espoir et notre conviction que l'analyse neurobiologique de l'une des subdivisions majeures du cortex associatif servira de modèle et de point de départ à l'analyse des autres subdivisions et à une théorie unifiée de la fonction préfrontale.

J'aimerais vous remercier encore pour ce grand honneur et pour votre attention.

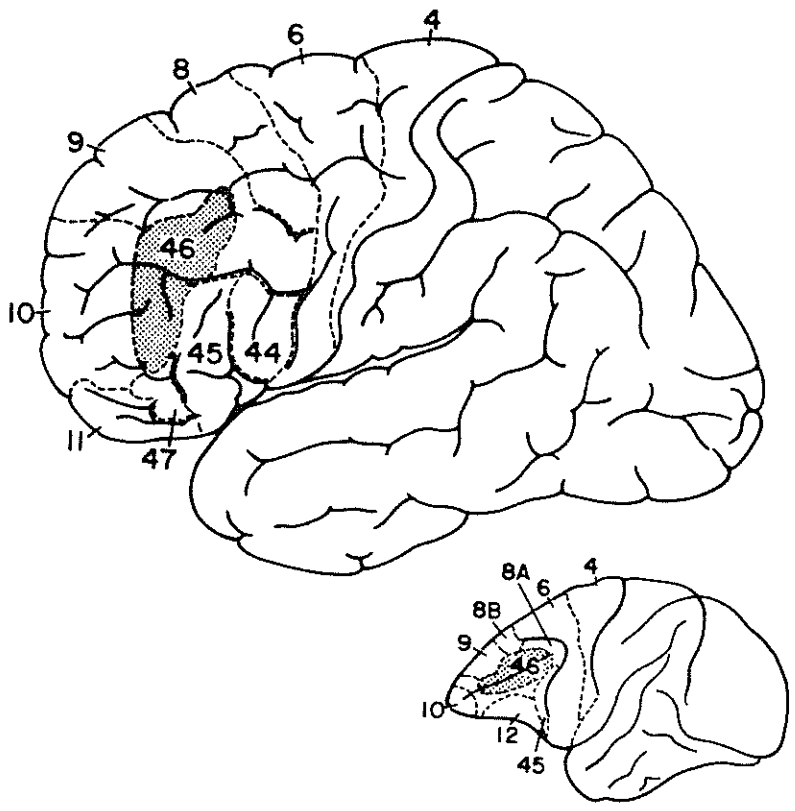


FIGURE 1 AREA 46 SHOWN ON SIDE VIEWS OF THE HUMAN AND MONKEY BRAIN

OCULOMOTOR DELAYED-RESPONSE

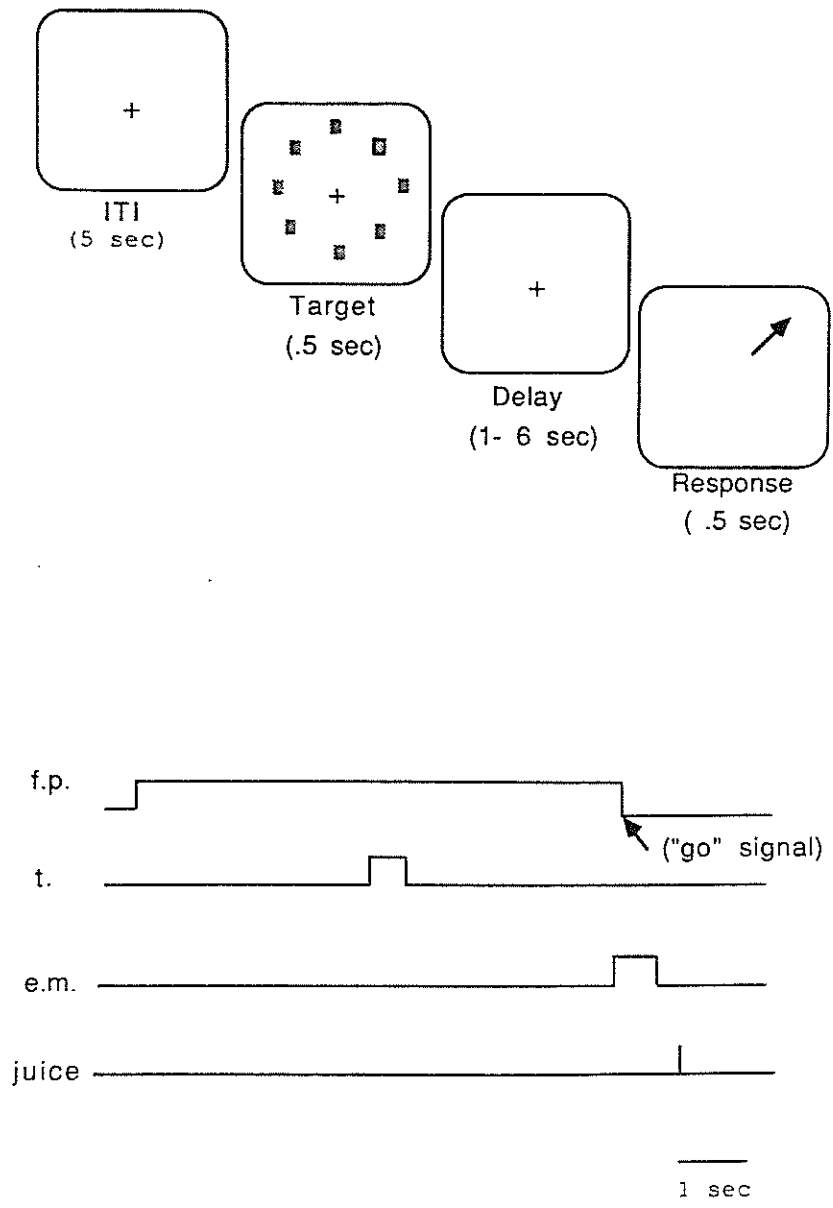


FIGURE 2

DIAGRAM OF TV MONITOR AT DIFFERENT PHASES OF AN OCULOMOTOR DELAYED-RESPONSE TRIAL

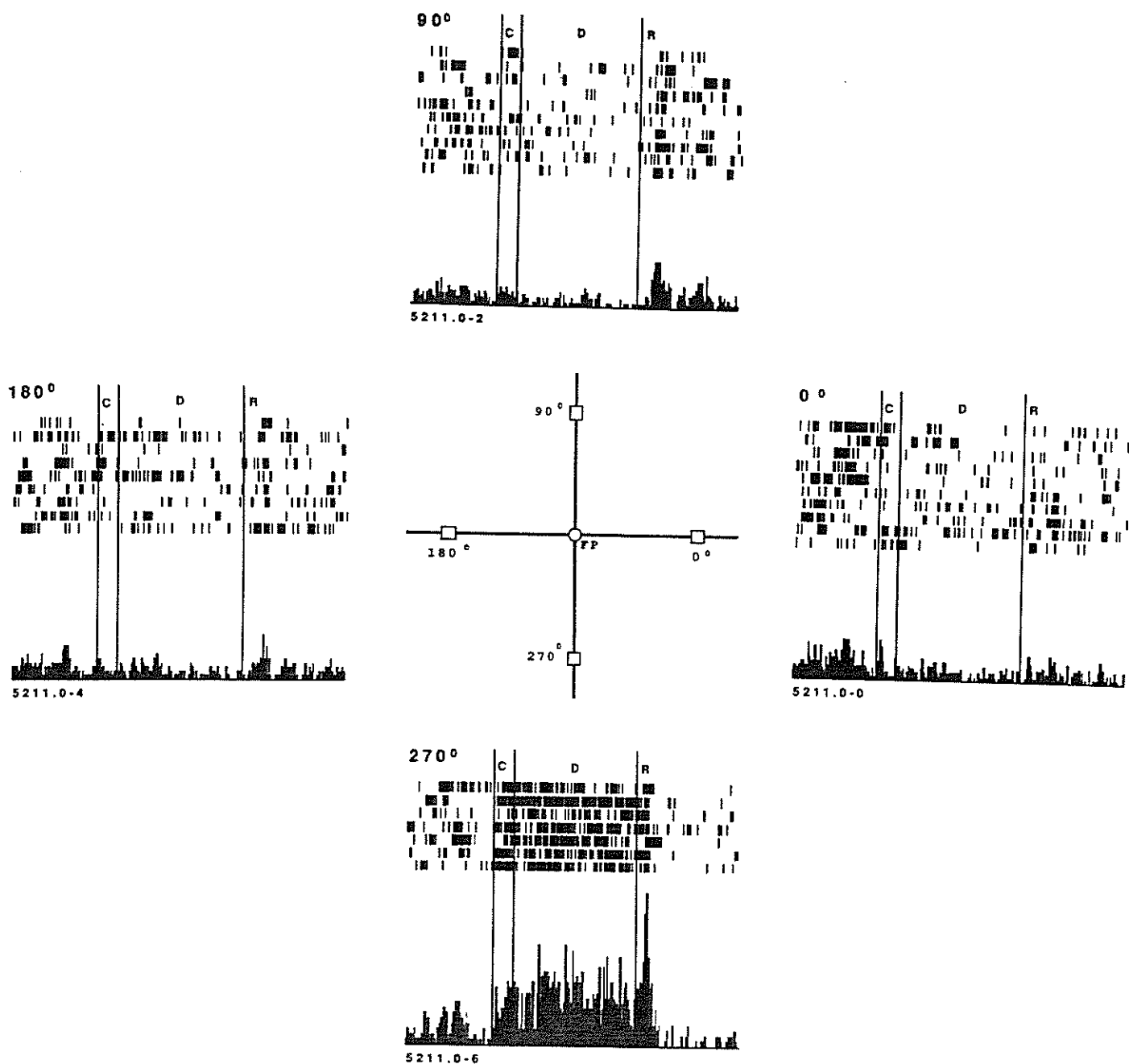


FIGURE 3

DIRECTIONAL MNEMONIC ACTIVITY IN A SINGLE NEURON RECORDED FROM THE MONKEY'S PREFRONTAL CORTEX; THE NEURON HAS A MEMORY FIELD FOR THE 270° LOCATION.

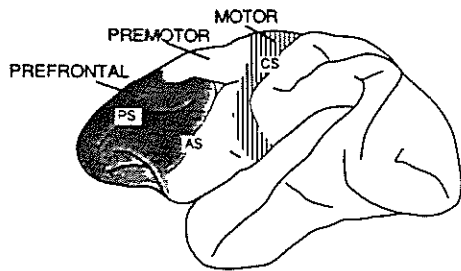
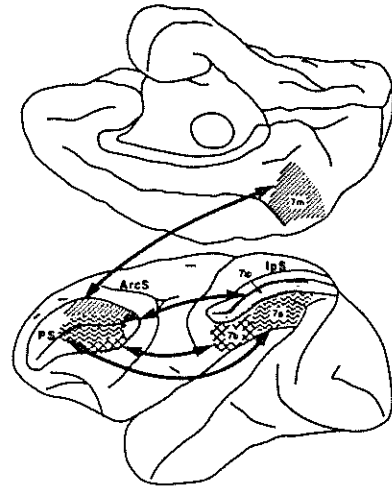
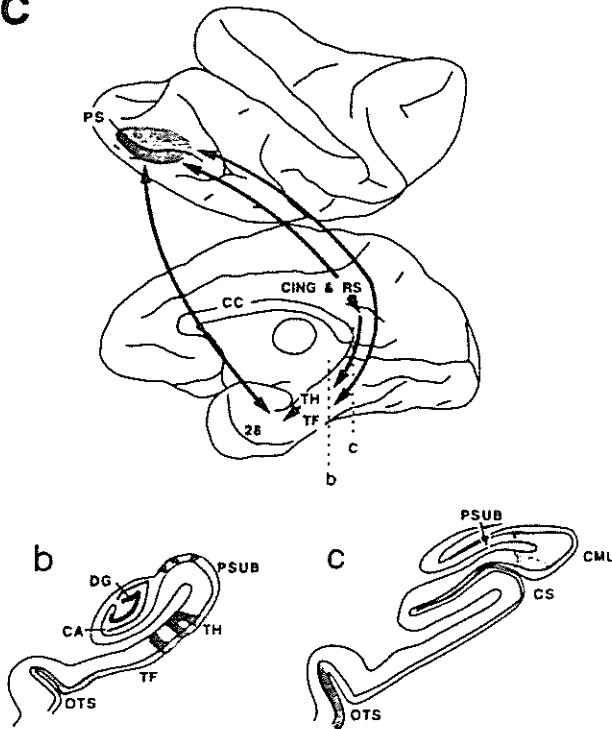
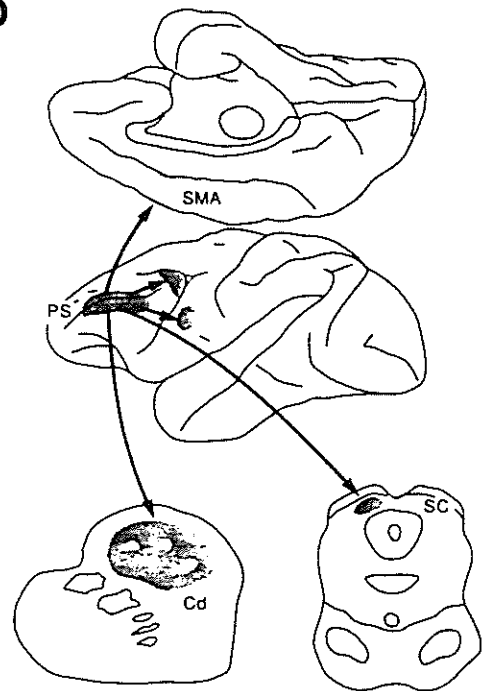
A**B****C****D**

FIGURE 4

ANATOMICAL CONNECTIONS OF A) THE PRINCIPAL SULCUS WITH B) THE PARIETAL LOBE; C) THE HIPPOCAMPUS; AND D) VARIOUS MOTOR CENTERS.

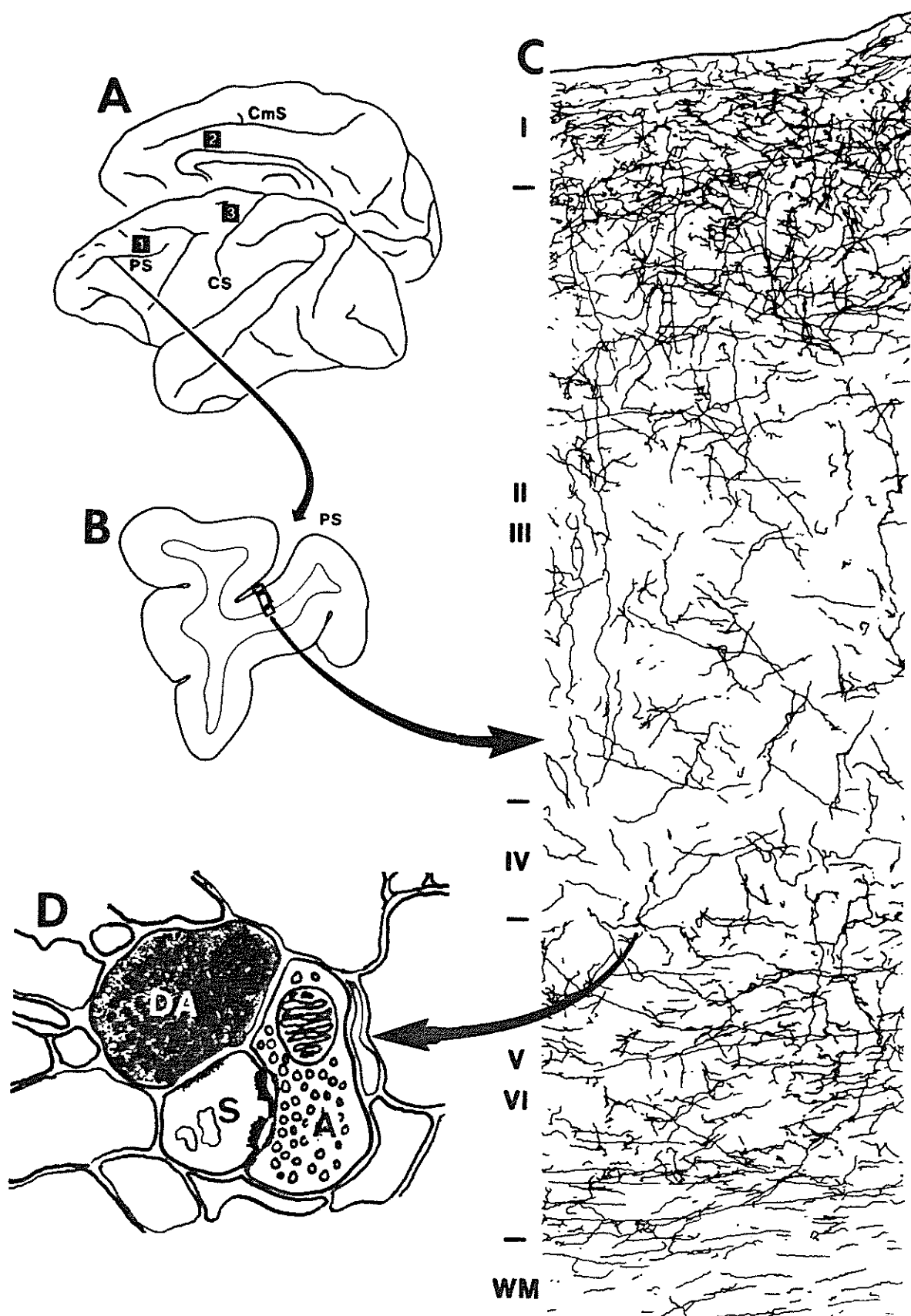


FIGURE 5 DOPAMINE INNERVATION OF THE MONKEY'S PRINCIPAL SULCUS (A, B) AT THE LIGHT (C) AND ELECTRONMICROSCOPIC (D) LEVELS.