

Un seul état de référence ne suffit pas, car toute activité synaptique apparaissant sur la différence des images entre l'état de repos et l'état de référence peut être attribuée soit à un processus actif qui, pendant l'état de repos, augmente l'activité neuronale, soit à un processus durant l'état de référence réduisant cette activité. Pour lever cette difficulté, nous avons utilisé de nombreuses tâches de référence, variées dans leur contenu cognitif. La logique de cette approche est que, plus les tâches de référence sont multiples et différentes, plus la probabilité qu'elles aient le même effet sur l'activation d'une région est faible.

La conscience au repos

Compte tenu du nombre limité de tâches que l'on peut faire effectuer à un même sujet, une telle étude doit nécessairement être conduite sur différents groupes de sujets, chacun réalisant une tâche de référence particulière en sus de la tâche correspondant à l'état de repos. Nous avons réalisé les expériences avec 63 jeunes hommes, droitiers, dont la langue maternelle était le français, et ayant suivi un enseignement supérieur durant trois à cinq ans. Les neuf protocoles expérimentaux auxquels ils ont été soumis mettaient en jeu un large champ de stimulus et de modes de réponse. Les stimulus étaient aussi bien visuels (une source lumineuse, un dessin...) que sonores (écoute de mots, de phrases et d'histoires). Lors de la condition de repos, on affiche la consigne suivante 30 secondes avant le début de l'acquisition : «La prochaine condition de mesure est une condition de repos. Vous n'aurez pas de tâche particulière à effectuer. Relaxez-vous, essayez de ne pas bouger et gardez les yeux fermés. Laissez aller vos pensées en évitant des activités systématiques comme compter ou repenser aux tâches déjà effectuées.»

Les images ont été acquises par TEP et superposées à des images IRM anatomiques obtenues au préalable. Le résultat principal de cette étude est

que l'état de repos met principalement en jeu un réseau d'aires situées dans l'hémisphère gauche, et deux autres zones, plus réduites, dans l'hémisphère droit (voir la figure 7). Différentes expériences semblent indiquer que ce réseau est bien impliqué dans des processus actifs qui sous-tendent la pensée consciente. Il est intéressant de remarquer que ces régions sont récentes du point de vue phylogénique. Cette découverte vient étayer l'hypothèse selon laquelle la pensée consciente a émergé tardivement dans le règne animal et n'est vraisemblablement à l'œuvre que chez l'homme et ses plus proches parents.

Ces résultats, les premiers obtenus chez l'homme sain, confortent les théories matérialistes de l'esprit. La conscience ne semble être qu'une activité cérébrale particulière, et non, comme les héritiers de la pensée de Descartes le soutiennent, une fonction détachée de tout substrat matériel.

Quel est l'avenir de l'imagerie cérébrale fonctionnelle ? À court terme, il est prévisible qu'elle va poursuivre son expansion et que les études concernant les bases neuronales des fonctions cognitives chez le témoin volontaire se multiplieront. Maintenant que l'on sait que la pensée peut être explorée de façon quantitative, psychologues, linguistes, comportementalistes, et bien sûr neurobiologistes l'utiliseront de plus en plus. À moyen terme, on peut espérer que la comparaison des images obtenues par IRM, TEP et par les méthodes électromagnétiques révélera de nouveaux aspects du fonctionnement cérébral. À plus long terme, une théorie neurobiologique de la pensée devrait émerger de l'ensemble des informations recueillies sur les différents niveaux d'organisation du cerveau. Les neurobiologistes partis à l'exploration du support matériel de la pensée poursuivent leur quête, suivant ainsi le conseil de Bertrand Russell : «Sans doute, il est contraire à la raison de tenter l'impossible ; mais tenter le possible qui a l'air impossible est le sommet de la sagesse».

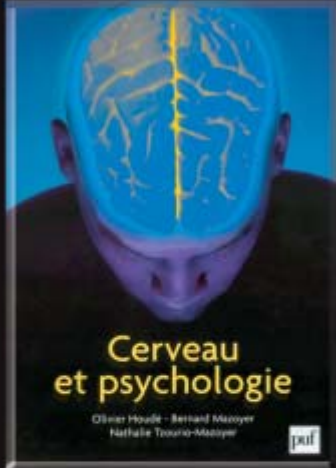
Bernard MAZOYER dirige le Groupe d'imagerie neurofonctionnelle, CNRS UMR6095, CEA LRC36V, Université de Caen et de Paris 5.

B. MAZOYER et al., *Cortical Networks for Working Memory and Executive Functions Sustain the Conscious Resting State in Man*, in *Brain Research Bulletin*, vol. 54, pp. 287-298, 2001.

B. MAZOYER, *Cartographie du cerveau et de la pensée*, in *Le cerveau, le langage, le sens*, Odile Jacob, 2002.

B. MAZOYER, *L'imagerie cérébrale fonctionnelle*, Que Sais-Je n°3268, Presses Universitaires de France, 2002.

O. HOUDÉ, B. MAZOYER, N. TZOURIO-MAZOYER, *Cerveau et Psychologie*, Presses Universitaires de France, 2002.



Cerveau et psychologie
Olivier Houdé - Bernard Mazoyer
Nathalie Tzourio-Mazoyer

614 pages - 28 €

"La première synthèse française des données d'imagerie cérébrale et de psychologie expérimentale. Splendides images. Un ouvrage qui a sa place dans la bibliothèque de tout homme cultivé. Indispensable à lire et à méditer."
Jean-Pierre Changeux,
La Recherche

"Une brillante réussite. L'ouvrage est cohérent, le style clair et précis, les références toujours pertinentes."
Michel Imbert,
Pour la science

"Tous ceux qui s'intéressent aux énigmes du cerveau apprécieront l'exhaustivité de l'ouvrage."
Kheira Betayeb,
Science et vie

"Un événement !"
Hervé Ponchelet,
Le Point

"Un livre très richement illustré. Une référence."
Impact Médecin

puf

Le développement et l'évolution du système nerveux

PHILIPPE VERNIER

Le système nerveux central, interface du corps et de l'environnement, est, chez l'être humain, le siège de la conscience. Son développement est une succession de segmentations et de régionalisations.

Selon Méphistophélès, le héros diabolique du *Faust*, de Goethe, «La fabrique de la pensée» est «comme un métier de tisserand, où une poussée du pied met en mouvement mille fils, où les navettes circulent de-ci de-là, où les fils se déroulent sans qu'on les voie, où chaque coup produit mille entrecroisements.» Cette vision romantique de la formation du cerveau chez l'embryon est proche de celle des biologistes, aujourd'hui : une même trame guide la formation du cerveau chez tous les vertébrés. Cependant, un plan d'organisation identique n'empêche pas la diversité des cerveaux, ni celle des comportements qui en dépendent. Aussi, depuis deux siècles, les biologistes étudient le développement de cet organe afin d'en comprendre la complexité et de mettre au jour les principes qui gouvernent son élaboration. Ils sont aidés dans leur quête par l'analyse de l'évolution des espèces qui tente de répondre à la question : comment une «forme se forme»? Dans la première moitié du XIX^e siècle, les embryologistes, Karl-Ernst Von Bär et Ernst Hæckel en Allemagne, Geoffroy-Saint-Hilaire, Jean-François Meckel et Étienne Serres, en France, conscients des liens entre les mécanismes de l'évolution et ceux du développement de l'embryon, ont proposé que les modifications du développement de l'embryon seraient la cause de la diversité des formes adultes des animaux.

Par exemple, selon Meckel, Serres et surtout Hæckel, le développement embryonnaire des vertébrés récapitule les étapes de l'évolution. Ainsi, le développement d'un poisson s'arrêterait prématurément, alors que celui de l'oiseau, et *a fortiori* celui de l'être humain, accomplirait quelques étapes supplémentaires. Ce principe de récapitulation «l'ontogénie récapitule la phylogénie» a été «prouvé» par Hæckel au prix... d'une des plus célèbres fraudes de l'histoire des sciences : pour étayer son propos, Hæckel n'a pas hésité à publier des dessins d'embryons de diverses espèces qui n'étaient fidèles ni aux proportions au sein de chaque embryon ni au stade de maturité qui diffère selon les espèces.

Pourtant, depuis une dizaine d'années, l'idée que les étapes du développement embryonnaire se déroulent plus ou moins vite selon les espèces est devenue l'une des clefs de la compréhension de l'action des gènes du développement. Ce phénomène, nommé hétérochronie par Hæckel lui-même, est essentiel à la diversité des formes adultes. À toutes les étapes de l'embryogenèse, l'organisme et le

système nerveux se développent plus ou moins vite et dans des proportions variables selon les espèces.

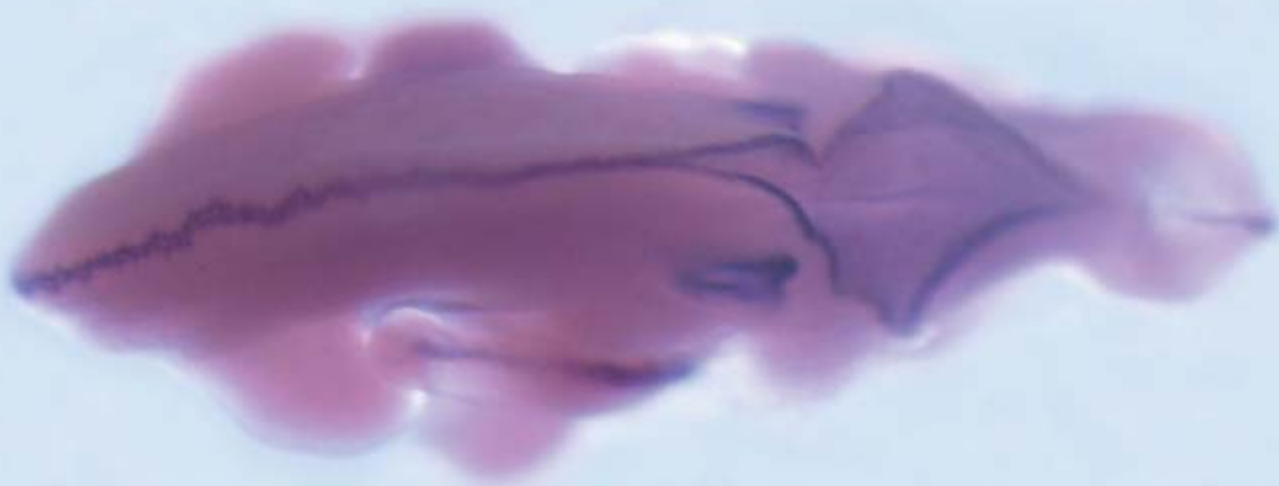
Les résultats obtenus sur le contrôle génétique du développement du cerveau ont révélé la profonde unité qui marque le développement embryonnaire des vertébrés. De la lamproie à l'homme, les mêmes gènes gouvernent les mêmes étapes de l'embryogenèse. Aujourd'hui, l'homologie des étapes du développement des vertébrés est utilisée par les embryologistes pour comprendre comment de petites variations dans la nature ou l'expression des gènes engendrent une grande variété de formes chez ces animaux.

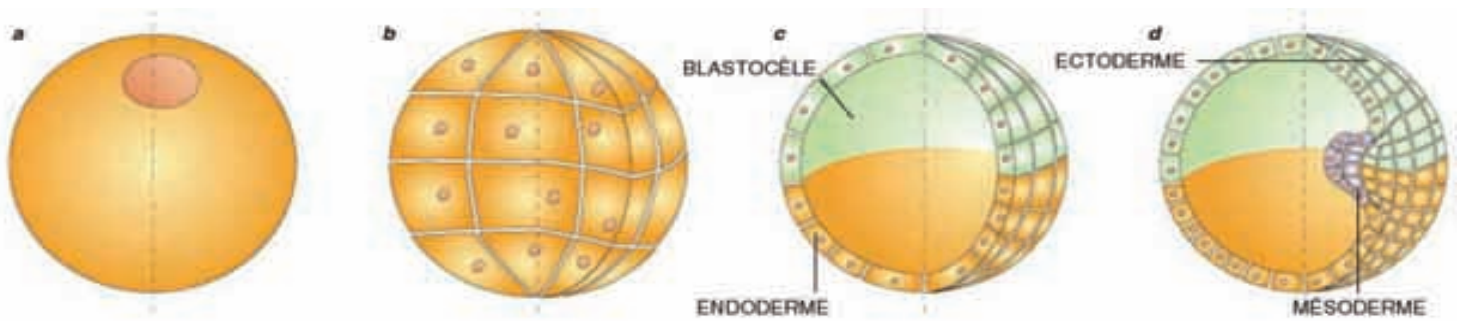
De l'homogénéité vers l'hétérogénéité

Quels que soient les mécanismes, un système nerveux fonctionnel doit fournir à l'organisme les moyens physiques de recevoir les informations du monde environnant, mais aussi celles qui proviennent du corps lui-même. Pour construire un organe aussi complexe, la solution sélectionnée très tôt au cours de l'évolution a été d'organiser le système nerveux de façon topographique : le rôle de chaque neurone dépend de la place qu'il occupe et de sa localisation au sein des réseaux de neurones qui régissent l'ensemble des comportements animaux. Le développement embryonnaire du système nerveux se résume à la mise en place des neurones au bon endroit et au bon moment. L'établissement ultérieur des connexions appropriées entre les neurones du système nerveux central et la périphérie du corps est l'autre versant de ce développement. Voyons comment ce système nerveux s'organise lors de son développement et comment des territoires s'y différencient grâce à l'action de quelques gènes.

Après la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, l'œuf se divise (voir la figure 2) et forme un amas, nommé morula, de cellules indifférenciées. Puis, cet amas se creuse d'une cavité, le blastocèle. Les cellules constituent deux couches, ou feuillets : l'ectoderme, au-dessus de la cavité,

1. LE SYSTÈME NERVEUX des vertébrés, ici d'une souris (vue du dessus, en haut et de côté, en bas), est, au dixième jour, un tube qui se referme. On a mis en évidence un gène qui n'est exprimé que sur la ligne médiane (en bleu foncé). Celle-ci résulte de la soudure, à la façon d'une «fermeture éclair» des bourrelets neuronaux le long de la face dorsale de l'embryon. Ce dernier mesure ici environ cinq millimètres.





2. L'ŒUF (a) se divise immédiatement après la fécondation, c'est-à-dire après la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde. Après quelques divisions, il devient un agrégat de cellules nommé morula (b) qui ensuite se creuse pour constituer une cavité, le blastocèle (c). L'embryon est alors constitué de deux feuillets, l'ectoderme (en vert) dans la partie

supérieure et l'endoderme (en orange) dans la partie inférieure. Une partie des cellules pénètre, par un phénomène nommé gastrulation, dans la cavité (d) et constitue un troisième feuillet, le mésoderme (en violet). De ces trois feuillets naîtra l'ensemble des organes. Le trou ainsi formé est le blastopore, le futur anus de l'organisme.

et l'endoderme au-dessous. Chez toutes les espèces, malgré la multiplicité des formes des embryons précoces (la sphère de l'embryon du xénope (un crapaud), le disque aplati de celui du poulet...), les cellules se déplacent afin de constituer trois feuillets différents. Lors de ce processus, nommé gastrulation, une couche de cellules pénètre entre les deux autres à partir d'un point, le blastopore, qui deviendra le pôle postérieur du système nerveux de l'embryon. Cette couche de cellules intermédiaire est le mésoderme, située entre l'ectoderme, qui donnera le système nerveux et la peau, et l'endoderme, les futurs viscères.

La gastrulation est la première étape visible de l'organisation topographique du système nerveux. Toutefois, l'établissement des principaux axes de l'embryon la précède : en effet, les premières divisions cellulaires sont asymétriques et produisent des cellules de tailles variables qui établissent l'axe antéropostérieur et l'axe dorsoventral de l'embryon. Chez les vertébrés, le système nerveux se développe toujours au pôle dorsal, au-dessus de la chorde issue du mésoderme, une baguette de tissu fibreux, qui soutient l'organisme pendant le stade larvaire.

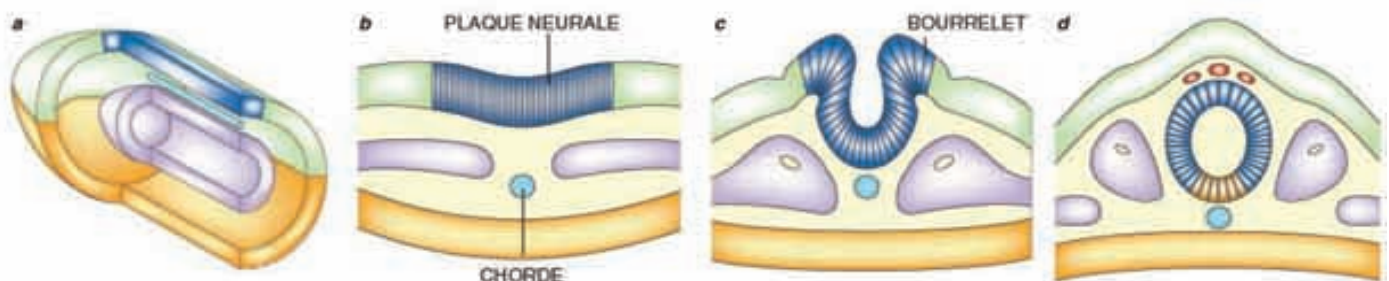
Dès les premiers stades du développement, l'orientation du système nerveux est déterminée par celle de l'embryon. Cette interdépendance répond à la nécessité de la représentation cohérente du corps et du monde environnant dans le système nerveux. Au moment de la gastrulation, le futur système nerveux n'est qu'un renflement aplati, allongé de l'avant à l'arrière, nommé plaque neurale (voir la figure 3). Les cellules de cette région, au milieu du dos

de l'embryon, se sont distinguées de celles qui formeront la peau, situées sur les côtés de la plaque neurale, lors de l'induction neurale. Ce phénomène résulte de la sécrétion de molécules morphogènes par des régions «organisatrices» de l'embryon. La principale, le nœud de Hensen, est située au pôle postérieur de l'embryon où a commencé la gastrulation ; une autre, le bourrelet neural antérieur, est localisée à l'avant de la plaque neurale.

De la plaque au tube

Ces régions organisatrices produisent trois grandes classes de molécules morphogènes qui informent les cellules de la position qu'elles occupent dans l'ectoderme et feront d'elles, soit des cellules nerveuses, soit des cellules de la peau. Ces morphogènes sont des molécules, qui en se fixant à des récepteurs, orientent les cellules vers une voie de différenciation donnée grâce à l'expression d'un programme génétique spécifique.

Ainsi, les cellules de la peau requièrent l'action simultanée des facteurs nommés WNT et BMP fabriqués notamment par les régions organisatrices. À l'inverse, les cellules les plus dorsales et les plus proches de la ligne médiane subissent l'influence des protéines de la famille des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), mais ne doivent pas être exposées ni aux facteurs WNT ni aux protéines BMP. Le développement des cellules nerveuses est une destinée «par défaut» des cellules de l'ectoderme, car il ne nécessite que l'action des facteurs FGF.



3. LE SYSTÈME NERVEUX (a) naît d'une zone (en bleu) de l'ectoderme (en vert) qui se distingue grâce à l'action de molécules morphogènes produites par les régions organisatrices. Simultanément, le mésoderme fabrique la chorde (en bleu clair), une baguette de tissu fibreux qui confère à l'embryon sa rigidité. Puis, pendant l'induction neurale, les côtés de cette zone, nommée plaque neurale (b), crois-

sent plus vite que son centre et forment des bourrelets (c). Lorsque les bourrelets se sont soudés (d), le système nerveux a l'allure d'un tube, dont la lumière constituera les ventricules du cerveau et le canal de l'épendyme qui court dans la moelle épinière. Certaines cellules se différencient et constituent, d'une part, la crête neurale (en rouge) et, d'autre part, la plaque du plancher (en marron).

Cette induction neurale est maintenue pendant toute la formation de la plaque neurale.

L'induction neurale illustre la notion de champ morphogénétique, où le destin des cellules est dicté par leur environnement, c'est-à-dire par la présence ou l'absence de telle ou telle molécule morphogène. Ces molécules élaborées dans des régions délimitées diffusent : plus on s'éloigne de la zone émettrice, plus elles sont rares. Une frontière se dessine alors : d'un côté, les molécules morphogènes influent sur les cellules ; de l'autre, elles sont inopérantes. L'ensemble des molécules morphogènes, produites parfois en plusieurs endroits, confère à une région de l'embryon un contexte qui indique aux cellules la voie à suivre.

Dans un deuxième temps, après que la plaque s'est transformée en un tube neural, les signaux reçus par les futures cellules nerveuses diffèrent selon qu'elles sont à l'avant ou à l'arrière du tube. Cette différence conditionne le développement du cerveau, ou encéphale, à l'avant et de la moelle épinière, à l'arrière. Devenir des cellules du cerveau est le destin «naturel» des futures cellules nerveuses. En revanche, des facteurs sécrétés à l'arrière de l'embryon par les cellules d'un centre organisateur et du mésoderme (absent à l'avant de l'embryon) orientent les cellules vers la formation de la moelle épinière et maintiennent son statut «caudal». Ce phénomène a sans doute été fondamental pour qu'une tête et un cerveau volumineux, l'une des principales caractéristiques des vertébrés, puissent se développer au cours de l'évolution.

Dans les différents groupes de vertébrés, et malgré une diversité morphologique importante, les premières étapes de l'induction neurale obéissent aux mêmes mécanismes. Les différences sont uniquement quantitatives : l'intensité des signaux inducteurs et la durée pendant laquelle ils sont émis modifient les proportions des futures régions embryonnaires et les relations que ces régions établissent.

La segmentation du système nerveux

Outre les segments longitudinaux, deux régions se forment le long de l'axe dorsoventral (voir la figure 4). Les cellules issues du mésoderme qui forment la corde, et plus en avant, la plaque préchordale, sécrètent des molécules de la famille Hedgehog, tandis que les cellules de la ligne médiane dorsale émettent des facteurs WNT et BMP. Ces molécules émises aux pôles du tube établissent des gradients opposés qui déterminent le destin des cellules soumises à ces signaux. Le tube neural se scinde en deux grands compartiments : la partie dorsale est la lame alaire ; la partie ventrale est la lame basale. Toujours sous l'influence des facteurs WNT et BMP, les neurones de la lame alaire formeront les neurones sensoriels, tandis que ceux de la lame basale deviendront les neurones moteurs.

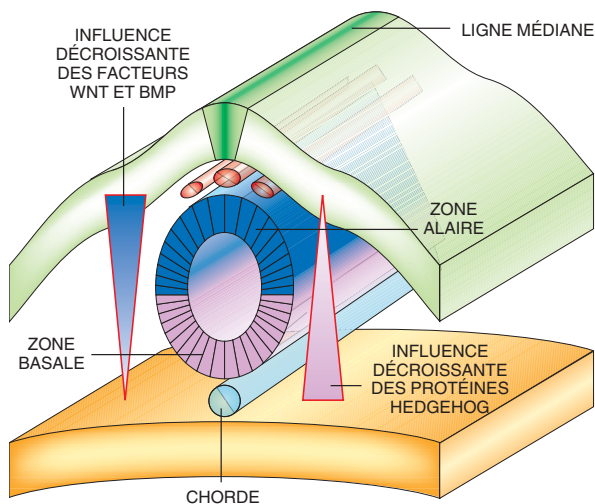
Dans la partie dorsale externe du tube, sous l'influence des facteurs WNT et BMP, un petit contingent de cellules s'isole et forme la crête neurale, une structure spécifique des vertébrés. Ces cellules sont à l'origine de nombreux composants du système nerveux périphérique, tels les nerfs sensoriels et le système nerveux «sympathique» qui gouverne, par exemple, la fréquence des battements cardiaques. Dans les premières étapes, toutes les cellules du tube neural prolifèrent, mais rapidement, les cellules qui arrêtent de se diviser migrent à la périphérie du tube, tandis que les cellules en division restent au centre, autour de la

lumière du tube, et constituent l'épithélium germinatif. Ces cellules sont des cellules «progénitrices» ou «cellules souches» neurales qui sont très nombreuses chez l'embryon et persistent tout au long de la vie des vertébrés, y compris chez l'être humain. Elles sont à l'origine des différents types de cellules qui constituent le système nerveux, c'est-à-dire les neurones, mais aussi les cellules de la glie, des cellules de soutien indispensables aux neurones pour conduire l'influx nerveux. Les gènes «proneuraux», nommés *Mash*, *Math* ou *Neurogénine*, exprimés de façon différente selon la position des cellules le long des deux axes du système nerveux, orientent la transformation des cellules souches en neurones ou en cellules gliales.

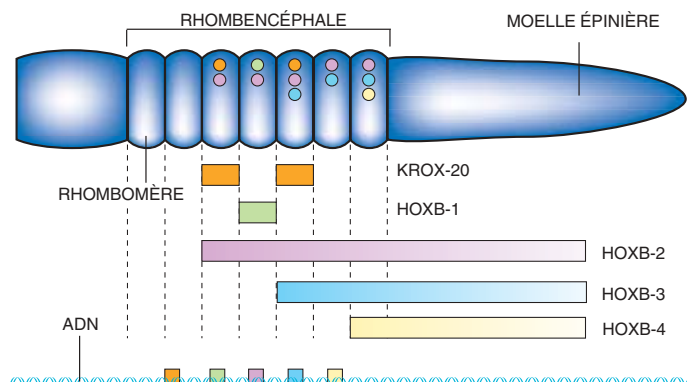
Les axes antéro-postérieur et dorso-ventral de l'embryon sont utilisés pour diviser le tube nerveux en segments. Cette régionalisation est également la conséquence de champs morphogénétiques et correspond à la transformation des signaux axiaux en compartiments. Là, les cellules acquièrent une information sur la place qu'elles occupent dans le tube neural, et poursuivent leur maturation grâce à l'expression de gènes de différenciation qui varient selon la position des cellules.

Après la formation du tube neural, on distingue quatre grandes régions : de l'avant vers l'arrière, le prosencéphale (ou cerveau antérieur), le mésencéphale (ou cerveau moyen), le rhombencéphale (le futur tronc cérébral), puis la moelle épinière. Chacune de ces régions se fragmente à son tour. La lumière du tube forme les ventricules du cerveau et le canal de l'épendyme qui court dans la moelle épinière.

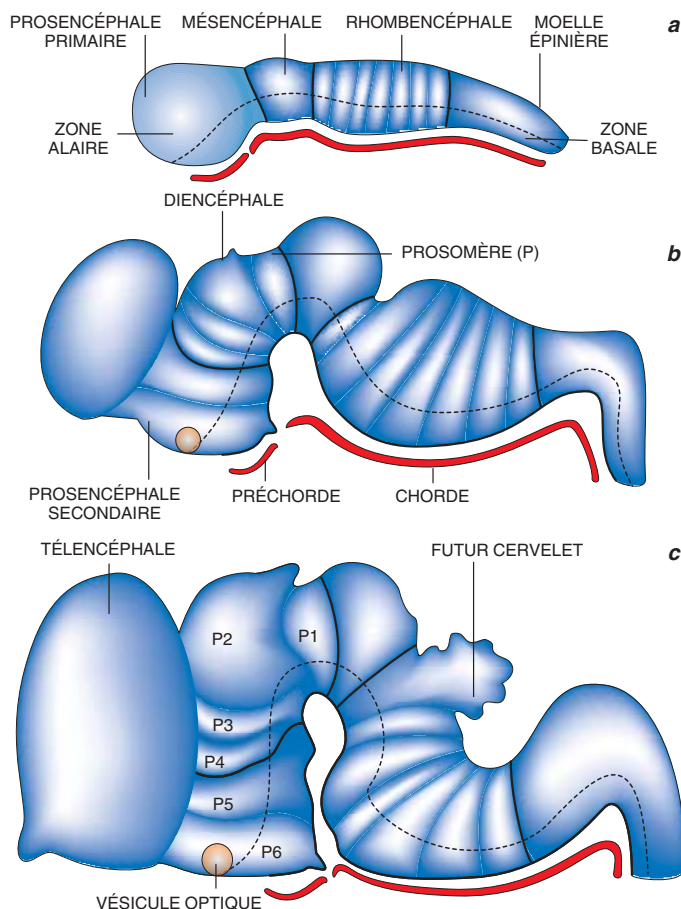
Dans la partie postérieure du tube nerveux, c'est-à-dire dans le rhombencéphale et dans la moelle épinière, la segmentation dépend de l'expression de gènes *Hox* (voir la figure 5). Ces gènes appartiennent à la famille des gènes homéotiques, les gènes du développement, découverts chez



4. LA SEGMENTATION DU TUBE NERVEUX selon l'axe dorsoventral est déterminée par deux gradients opposés de molécules morphogènes. L'un résulte de la fabrication de protéines Hedgehog par la corde (en bleu clair) : plus les cellules du tube nerveux sont éloignées de la corde, moins elles subissent l'influence des protéines Hedgehog. À l'inverse, les cellules de la ligne médiane (en vert foncé) produisent des facteurs WNT et BMP dont la concentration et, par conséquent, l'effet diminuent dans les profondeurs de l'embryon. Au final, le tube est divisé en une région alaire (en bleu) d'où sont issus les neurones sensoriels, et une région basale (en rose) d'où naissent les neurones moteurs.



5. LA SEGMENTATION du rhombencéphale en rhombomères résulte, notamment, de l'expression de gènes *Hox* selon des combinaisons spécifiques de chacun des rhombomères. L'ordre d'expression des gènes *Hox*, qui forment des complexes, dans le rhombencéphale, suit quasiment l'ordre qu'ils occupent sur le chromosome. Ainsi, par exemple, le gène *HoxB₂* (en rose) est exprimé en premier, le gène *HoxB₃* (en bleu), en deuxième, puis *HoxB₄* (en jaune) en troisième, etc.



6. LE TUBE NERVEUX est constitué, après sa fermeture, de quatre régions : le prosencéphale primaire, le mésencéphale, le rhombencéphale divisé en rhombomères et la moelle épinière (a). Ces régions sont constituées d'une région alaire (dorsale) et d'une région basale (ventrale). À mesure que le tube se plie, sous l'action de centres organisateurs, le prosencéphale primaire se scinde en un diencéphale et en un prosencéphale secondaire, découpés respectivement en quatre et en deux prosomères (b). Le premier rhombomère est à l'origine du cervelet (c). Les régions alaires des deux prosomères du prosencéphale secondaire donneront naissance au télencéphale, futurs hémisphères cérébraux, et à la vésicule optique, futur œil.

la drosophile, dont les mutations peuvent bouleverser l'anatomie de l'animal, convertissant, par exemple, un appendice (une antenne) en un autre (une patte). Ils sont essentiels à la segmentation du tube nerveux postérieur, mais aussi à celle des tissus adjacents dérivés des deux autres feuillettes embryonnaires. Les protéines morphogènes qu'ils codent sont dites à homéodomaines, c'est-à-dire pourvues d'une région, très conservée au cours de l'évolution, qui reconnaît une séquence d'ADN, dite homéoboîte ; l'expression des gènes entourant la séquence homéobox est ainsi contrôlée.

La plupart des vertébrés ont quatre complexes de gènes *Hox*. Chacun d'eux est constitué d'une dizaine de gènes accolés selon un ordre précis. Le plus souvent, la région d'expression d'un gène *Hox* est corrélée avec sa position dans le complexe selon un principe de colinéarité. Ainsi, les gènes les plus éloignés dans le complexe sont exprimés dans les régions les plus antérieures de la moelle épinière ou du rhombencéphale.

Le rhombencéphale de tous les vertébrés est scindé en sept ou huit segments, nommés rhombomères. La segmentation en rhombomères gouverne la position occupée, dans le tronc cérébral, par les nerfs crâniens. La partie dorsale du premier rhombomère donne naissance au cervelet. Le nombre de segments de la moelle épinière varie d'une classe de vertébrés à l'autre, comme le nombre de vertèbres, de 24 chez l'être humain à plusieurs centaines chez certains poissons ou chez certains serpents.

Dans la moelle épinière, les cellules acquièrent également leurs caractéristiques fonctionnelles grâce à l'expression de programmes génétiques différents selon leur position le long des axes antéro-postérieur et dorso-ventral.

Le développement du cerveau antérieur

Dans les régions antérieures du tube neural, les principes qui guident l'organisation du tissu nerveux sont à la fois similaires et plus complexes que ceux qui ont cours dans la moelle épinière et dans le rhombencéphale. Après la détermination précoce du cerveau antérieur (le prosencéphale primaire), des centres organisateurs entraînent sa division en compartiments (voir la figure 6) : le diencéphale, d'où dérivent une partie de l'hypothalamus et le thalamus, et le prosencéphale secondaire, qui donnera les hémisphères cérébraux, les yeux et le bulbe olfactif. Ces centres organisateurs sont situés notamment dans la région antérieure du tube neural, sur la ligne médiane dorsale, sur la ligne médiane ventrale et dans le mésencéphale. Ils sécrètent des molécules signalisatrices, telles des protéines des familles FGF, BMP, Hedgehog et WNT. Il en résulte une grille de segmentation : le long de l'axe antéro-postérieur, le diencéphale est divisé en quatre segments, dits prosomères, et le prosencéphale secondaire en deux prosomères. De plus, de la même façon que dans la moelle épinière, les deux zones sont divisées selon l'axe dorso-ventral en une région alaire et en une région basale. Le télencéphale, d'où naissent les hémisphères cérébraux et les yeux, se développe ensuite à partir du domaine alaire des deux prosomères du prosencéphale secondaire.

Cette régionalisation est due à des combinaisons de gènes spécifiques qui confèrent dans chacun de ces segments une identité aux neurones. Le développement du télencéphale, la région du cerveau la plus volumineuse chez les mammifères, illustre à lui seul les principes qui

gouvernent l'évolution des régions cérébrales. L'exubérance de la croissance du télencéphale oblige le tube à se couder le long de l'axe antéropostérieur et à tourner de presque 180 degrés dans sa région moyenne : pendant des décennies, ce phénomène a brouillé la compréhension de la topographie relative des différents segments et a mis à mal quelques idées reçues.

Dans le télencéphale, les gènes *Mash* et *Neurogénine* exprimés dans l'épithélium germinatif du tube neural, déterminent une partie dorsale nommée pallium – le futur cortex – et une partie sous-palliale qui formera les noyaux gris du centre du cerveau (voir la figure 7). Le cortex des mammifères est formé de couches de neurones superposées qui migrent de façon radiale à partir de la paroi du tube neural. En revanche, chez les oiseaux, le pallium est organisé en noyaux, et chez les amphibiens et chez les poissons, ces régions sont moins bien délimitées.

L'élaboration des réseaux de neurones

Des études récentes ont montré que, chez les vertébrés à mâchoires, le pallium est divisé en quatre régions principales (le pallium médian, dorsal, latéral et ventral). Chez les mammifères, le pallium latéral correspond au cortex entorhinal qui reçoit surtout les informations olfactives. Le pallium médian est l'hippocampe qui participe à certaines formes de mémoire. Le pallium ventral, de taille restreinte chez les mammifères, mais développé chez les oiseaux, correspond au claustrum, une région d'intégration sensorielle, et à une partie du noyau amygdalien qui reçoit des informations olfactives. Le pallium dorsal est le néocortex proprement dit, où sont intégrées les informations sensorielles et où s'élaborent les mouvements volontaires et la plupart des fonctions cognitives supérieures.

La région sous-palliale est divisée par l'expression d'autres combinaisons de gènes, tels ceux des familles *Dlx*, *Nkx2*, et *Pax* : les compartiments qui en résultent sont le striatum, le pallidum et les régions entopédunculaire et amygdalienne, qui toutes, contribuent à élaborer des programmes moteurs et intègrent les informations sensorielles et l'expérience vécue en vue de contrôler les mouvements.

Cette régionalisation des cellules nerveuses est indispensable à leur différenciation. Les informations de position responsables de la segmentation du cerveau antérieur se traduisent par l'apparition de neurones qui diffèrent par la nature des médiateurs chimiques et par les connexions

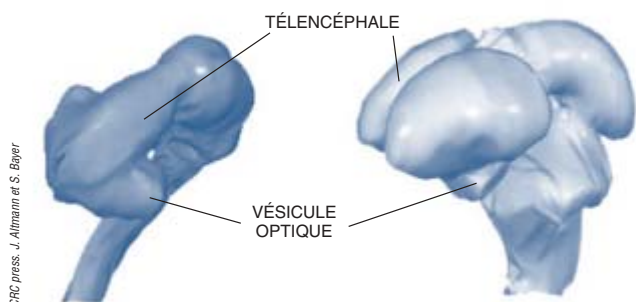
qu'ils établissent. Ainsi, les neurones du pallium fabriqueront principalement du glutamate, un neuromédiateur exciteur, et les neurones du sous-pallium synthétiseront du GABA, un neuromédiateur inhibiteur. Ces neurones établissent aussi des connexions afin de constituer les réseaux de neurones nécessaires aux fonctions élaborées de représentation et d'action qui caractérisent les vertébrés.

Ainsi, l'organisation topographique des structures et des connexions du cerveau antérieur des vertébrés se met en place, segment par segment, sous la dépendance de gènes du développement exprimés selon une grille de compartiments. Toutefois, les proportions des aires cérébrales, la nature de leurs connexions et les relations qu'elles établissent avec les différents territoires corporels varient selon les espèces. En effet, le pallium et les structures qui en dérivent sont dévolus à la réception et à l'intégration des informations sensorielles, au contrôle moteur et à la plupart des fonctions de cognition. Ces facultés, préalables à une représentation du monde, et à l'émergence de la conscience diffèrent notablement, chez les vertébrés, d'une espèce à l'autre. Aussi, le télencéphale est-il la plus variable des structures cérébrales chez les vertébrés.

Parmi les différences, la principale est sa taille relative par rapport aux autres régions du cerveau. Par exemple, chez beaucoup de poissons ou d'amphibiens, le pallium est plus petit que le bulbe olfactif ou que le cervelet. En revanche, chez les mammifères, il est très volumineux. La division du pallium en aires fonctionnellement spécialisées varie notablement d'une espèce à l'autre. Chez les poissons et chez les amphibiens, les informations sensorielles sont le plus souvent traitées dans les mêmes régions du pallium, tandis que chez les serpents, les lézards et les oiseaux, le pallium présente des ébauches d'aires spécialisées. Cette spécialisation requiert, d'une part, un grand nombre de neurones, c'est-à-dire, un pallium volumineux, et, d'autre part des connexions particulières avec les organes des sens ou avec la périphérie du corps.

L'organisation fonctionnelle

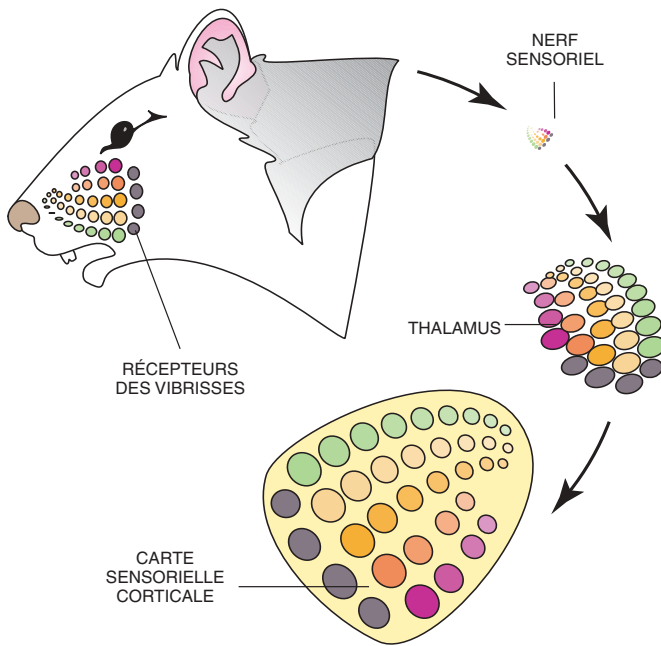
Dans le cerveau des êtres humains, l'organisation des zones de représentations sensorielle et motrice dans le cortex est spécialisée à l'extrême : elle nécessite une expansion considérable des régions associatives du cortex permettant une représentation de son propre comportement et de celui des autres.



7. L'ŒIL naît d'une excroissance, la vésicule optique. Le cerveau dérive d'une autre excroissance, le télencéphale, qui, sous l'action de centres organisateurs (en rouge) croît démesurément, se scinde



en deux hémisphères et se divise en un pallium (en vert), c'est-à-dire le futur cortex, et en une zone sous-palliale (en jaune) à l'origine de structures internes du cerveau, tels les noyaux gris.



8. LA TOPOGRAPHIE des organes sensoriels, telles les vibrisses d'un rat, coïncide avec leur représentation sous forme de cartes fonctionnelles dans le cortex. Les nerfs sensoriels, ici les nerfs trijumeaux, et le thalamus sont nécessaires à leur élaboration. Ces représentations corticales sont en partie déterminées par des gènes, mais aussi, après la naissance, par l'activité des neurones. L'élaboration des cartes a lieu, chez le rat, pendant une période bien déterminée qui n'excède pas quelques jours ; chez l'être humain, elle dure plusieurs années. Les cartes sont modelées par l'expérience et par l'apprentissage.

Dans le cortex de l'organisme adulte, les perceptions sensorielles se «projettent» selon des «cartes», c'est-à-dire des régions qui correspondent point par point à la répartition des récepteurs des organes sensoriels : un petit groupe de neurones corticaux est spécifiquement dédié à chaque terminaison sensorielle. L'ensemble de ces groupes reproduit la topographie des terminaisons nerveuses correspondantes ; c'est, par exemple, le cas des vibrisses (les moustaches) des souris (voir la figure 8). Des cartes semblables participent à l'élaboration du mouvement. Comment ces cartes se mettent-elles en place ? Dans le pallium dorsal, le futur néocortex, la division du cortex en aires spécialisées dépend, d'abord, de mécanismes de détermination génétique (les gènes *Emx1/2* ou *Pax6* influent, par exemple, sur la taille des régions corticales occupées par les cartes fonctionnelles), puis de l'influence des interactions avec l'environnement.

Le moment du développement cérébral pendant lequel ces cartes corticales s'établissent est contrôlé avec précision. Chez le chat, l'activité des neurones sensoriels influe sur la formation des cartes pendant une dizaine de jours après la naissance, alors que dans l'espèce humaine, elle modèle le cortex, surtout durant les deux premières années de la vie, et même au-delà. Au final, les cartes fonctionnelles reflètent fidèlement à la fois la topographie des organes sensoriels et l'intensité de leur utilisation.

Quels mécanismes ont guidé l'évolution des cerveaux antérieurs des vertébrés, puisqu'un nombre restreint de gènes façonne l'ensemble des propriétés du système nerveux ? Quelques mutations de ces gènes ont vraisemblablement modifié la façon dont les principales régions cérébrales se développent et se connectent. Ces

changements ont surtout été quantitatifs : par exemple, si deux animaux ont à un moment donné de leur développement le même nombre de cellules dans un compartiment donné de l'embryon, mais que, chez l'un d'eux, ce compartiment est le siège de trois divisions cellulaires supplémentaires, huit fois plus de cellules seront produites dans cette région.

Cette hétérochronie est le cœur du paradoxe du développement embryonnaire cérébral et de son évolution. Alors qu'un même plan général organise la formation du système nerveux chez tous les vertébrés, la variabilité dans le détail de l'utilisation du plan a entraîné l'immense diversité des formes et des fonctions qui ont été sélectionnées au cours de l'évolution des vertébrés. Ces ressemblances et ces différences, lorsqu'elles sont interprétées à la lumière des connaissances sur l'évolution des espèces, fournissent les éléments d'un scénario qui tend à décrire les principales étapes de la diversification du système nerveux des vertébrés. La démarche suivie par les embryologistes et anatomistes consiste à interpréter les caractéristiques communes à plusieurs espèces ou à plusieurs groupes d'espèces comme héritées de leur ancêtre commun. Ces ressemblances héritées de l'ascendance sont des homologies. En retour, la méthode comparative met en évidence les spécialisations des différents groupes d'espèces.

Ainsi, au cours de l'évolution la «nature» n'a pas eu à «inventer» de nouveaux gènes ou de nouveaux mécanismes génétiques et moléculaires du développement embryonnaire ; elle a simplement modifié la durée d'action et l'intensité de divers facteurs. Une multitude de structures anatomiques différentes dotées des fonctions nécessaires a été sélectionnée chez les organismes en fonction du milieu naturel où ils évoluent.

Au cours de l'évolution des mammifères, les modifications de l'expression des gènes qui ont retardé le développement cortical jusqu'après la naissance ont permis à l'histoire individuelle d'imprimer sa marque sur l'organisation du cortex et à une conscience de soi d'émerger. L'espèce humaine a coutume de s'émerveiller pour son propre cerveau et sur ses formidables capacités. Cet émerveillement doit s'étendre aujourd'hui à la diversité des comportements animaux et à ses fondements neurobiologiques. Comprendre en quoi le système nerveux de l'homme est unique nécessite d'abord de comprendre en quoi il est différent de celui de nos cousins animaux, proches ou éloignés dans l'arbre phylogénétique.

Philippe VERNIER dirige le Laboratoire Développement, évolution, plasticité du système nerveux, à l'Institut Alfred Fessard du CNRS, à Gif-sur-Yvette.

J. GEHARDT et M. KIRCHNER, *Cells, Embryos and Evolution*, ed. Blackwell Science Inc., Malden, USA, 1997.

S. GILBERT, *Developmental Biology*, Sinauer, sixième édition, ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, USA, 2000.

L. PUELLES, *Brain segmentation and forebrain development in amniotes*, in *Brain Res. Bull.*, vol. 55, pp. 695-710, 2001.

S. PALLAS, *Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification*, in *Trends Neuroscience*, vol. 24, pp. 417-423, 2001.

N. BERTRAND, D. CASTRO et F. GUILLEMOT, *Proneural genes and the specification of neural cell types*, in *Nature Review Neuroscience*, vol. 3, pp. 517-530, 2002.

