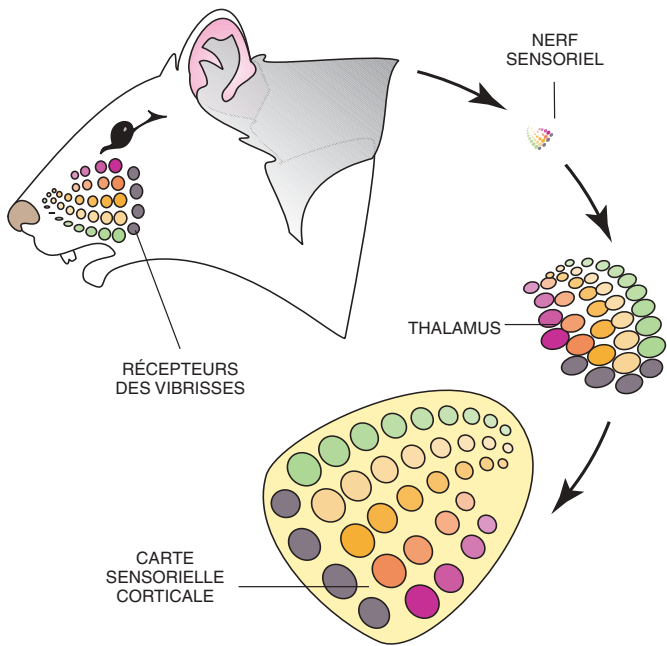




8. LA TOPOGRAPHIE des organes sensoriels, telles les vibrisses d'un rat, coïncide avec leur représentation sous forme de cartes fonctionnelles dans le cortex. Les nerfs sensoriels, ici les nerfs trijumeaux, et le thalamus sont nécessaires à leur élaboration. Ces représentations corticales sont en partie 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.

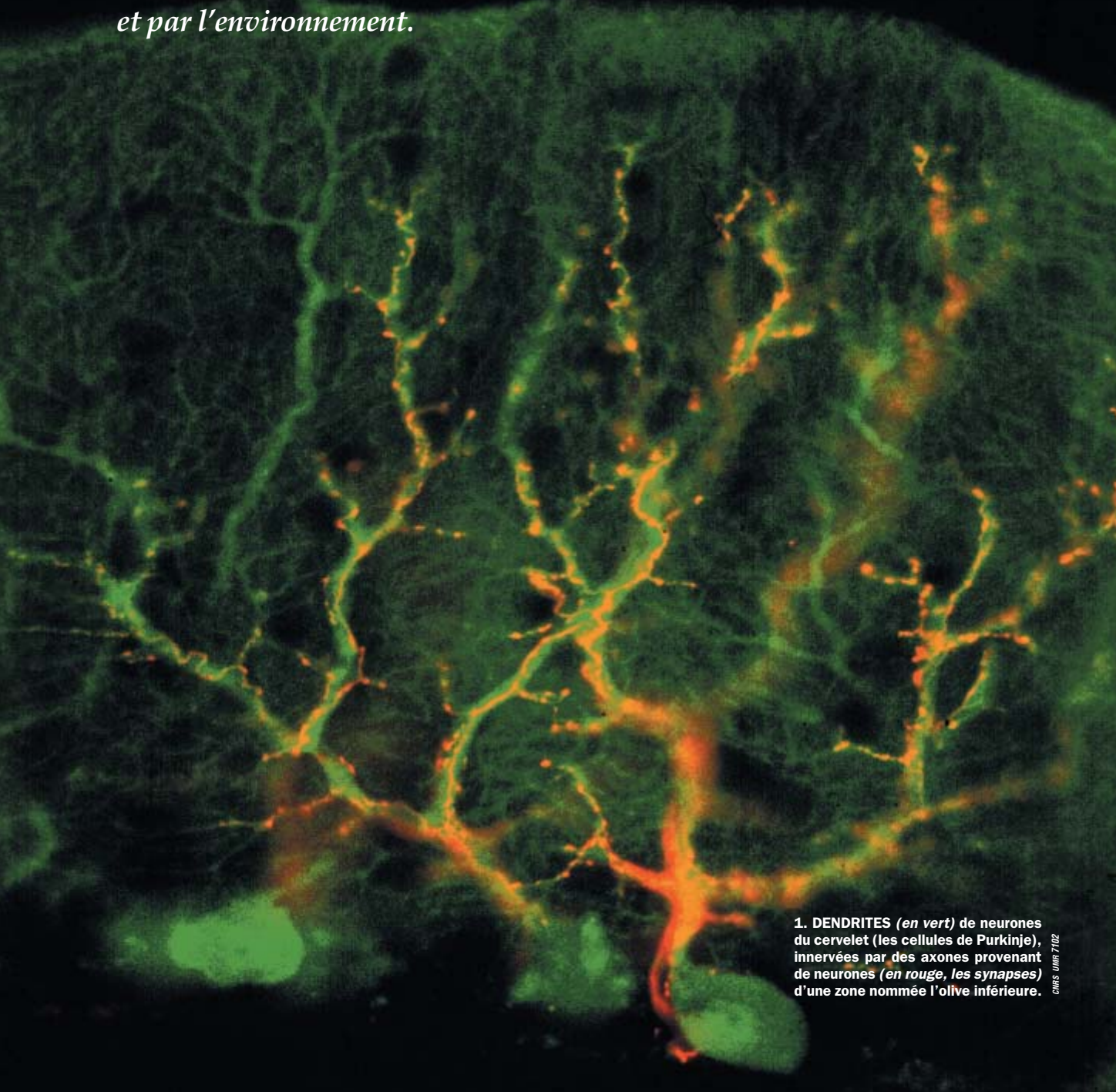
S. PALLAS, *Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification*, in *Trends Neuroscience*, vol. 24, pp. 417-423, 2001.

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.

Le câblage du cerveau

ALAIN CHÉDOTAL

Comment les milliards de connexions entre neurones s'établissent-elles? Comment les prolongements des neurones «savent»-ils reconnaître leur territoire cible? Aujourd'hui on sait que le hasard a peu de place dans ces mécanismes complexes partiellement contrôlés par les gènes et par l'environnement.



1. DENDRITES (en vert) de neurones du cervelet (les cellules de Purkinje), innervées par des axones provenant de neurones (en rouge, les synapses) d'une zone nommée l'olive inférieure.

CHRIS UHAR 7102

Où est inscrit le plan des connexions entre neurones ? Comment les mille milliards de neurones du cerveau humain établissent-ils leur million de milliards de connexions, les synapses ? L'ADN humain ne compte qu'environ 30 000 gènes, un nombre notablement insuffisant pour attribuer, lors du développement, une adresse de destination spécifique à chacune des ramifications des neurones. Ainsi l'établissement de ce réseau n'est qu'en partie sous le contrôle des gènes.

Pourtant, les recherches menées par les neuroanatomistes depuis la fin du XIX^e siècle ont montré que les connexions cérébrales sont organisées de façon extrêmement précise. Le corps cellulaire des neurones est prolongé par un axone, longue structure filiforme et ramifiée qui peut atteindre plusieurs dizaines de centimètres de longueur, et qui innerve d'autres neurones. Après avoir découvert que le cerveau est organisé en régions formées de neurones morphologiquement distincts, on a mis en évidence que chaque neurone au sein d'un même ensemble envoie son axone vers des régions particulières du système nerveux, et reçoit des axones en provenance d'un nombre souvent limité de neurones, la topographie de ces connexions étant quasi immuable d'un individu à l'autre.

Pendant des décennies, les neurobiologistes ont proposé différents mécanismes qui contrôlèrent, au cours du développement, la mise en place de ces connexions neuronales. Certains pensaient que la croissance des axones était aléatoire, et que les réseaux définitifs émergeaient du fonctionnement même du cerveau, par élimination des connexions non fonctionnelles. Selon d'autres biologistes, les projections étaient, dès le départ, organisées précisément, en raison de la présence dans l'environnement de l'axone en développement de signaux moléculaires indiquant «la route à suivre» jusqu'aux neurones cibles. Les travaux menés au cours de ces 30 dernières années ont validé la seconde hypothèse. Les axones sont notamment guidés à longue distance par des molécules qui diffusent dans le milieu extracellulaire. Une fois parvenus dans la région de destination, ils identifient précisément leur cible grâce à des signaux chimiques présents sur sa membrane. La mise en évidence de ces mécanismes et l'identification des molécules mises en jeu pourraient déboucher dans un avenir proche sur l'élaboration de médicaments capables de stimuler la régénération des connexions rompues en cas de lésion.

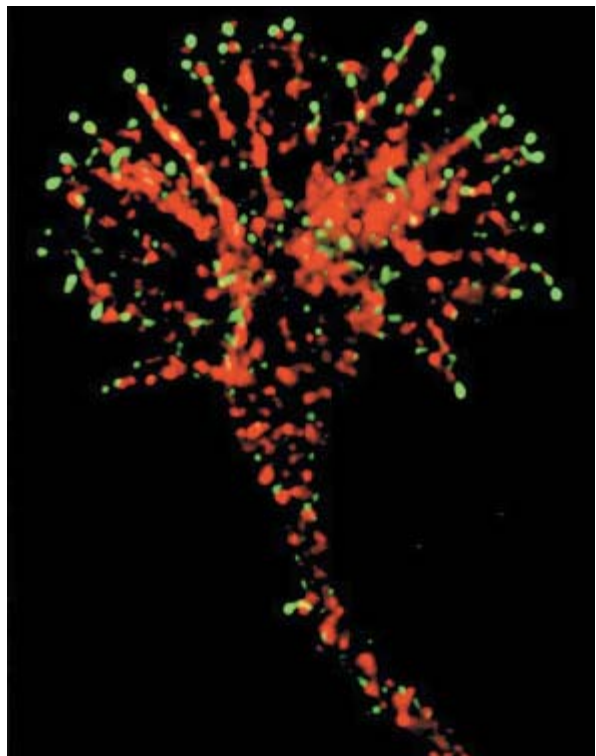
Le guidage à longue distance

Comment les axones des neurones sont-ils guidés vers la bonne cible ? La structure cellulaire qui détient la clef de l'énigme se trouve à l'extrémité des axones en développement : le cône de croissance. On doit sa découverte au neuroanatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal, prix Nobel de médecine en 1906. Le cône de croissance est constitué d'une large région centrale, le lamellipode, d'où émergent des prolongements mobiles, les filopodes (voir la figure 2). Le cône de croissance a plusieurs rôles. D'une part, il assure la croissance de l'axone : les protéines et les molécules constitutives des membranes qui permettent l'élongation de l'axone s'incorporent à la membrane à son niveau. D'autre part, le cône de croissance guide l'axone. La croissance de l'axone jusqu'à sa cible n'est qu'une longue série de courtes phases de croissance, de pauses et de «choix». Les travaux réalisés sur des cultures de neurones embryonnaires ont indi-

qué que ce guidage est chimique : les filopodes présentent sur leur membrane des récepteurs grâce auxquels ils évaluent leur environnement. Les filopodes sont comparables à des tentacules qui balayent en permanence les alentours du cône. Si l'environnement est adéquat, le filopode s'ancre et tracte l'axone pour le rapprocher du neurone cible. Sinon, il se rétracte rapidement en quelques secondes. Ce mouvement de rétraction, puis d'élongation, est produit par dépolymérisation, puis repolymérisation du squelette d'actine du filopode.

Le premier choix que doivent effectuer des axones a lieu au stade embryonnaire, alors que la moelle épinière et le cerveau viennent tout juste d'apparaître (voir *Le développement et l'évolution du système nerveux*, par Philippe Vernier, page 50). La quasi-totalité des espèces animales présente une symétrie bilatérale, un côté du corps étant l'image en miroir de l'autre côté. Le système nerveux n'échappe pas à cette règle, à quelques rares exceptions près, notamment liée au sexe de l'individu. Les axones des premiers neurones doivent décider s'ils traversent ou non la ligne médiane du corps. Ceux qui la traversent, dits commissuraux, jouent un rôle essentiel dans le processus de coordination des informations perçues.

Ramón y Cajal soupçonna que certaines cellules situées le long de la moelle épinière du côté ventral – elles forment ce que l'on nomme la plaque du plancher (voir la figure 3) – guident les axones commissuraux dans leur traversée, car il avait observé que ceux-ci s'orientent vers elle dès son apparition. Cette proposition fut vivement contestée et sombra dans l'oubli pendant près d'un siècle. Ce n'est qu'à la fin des années 1980 qu'on obtint la première démonstration de



Frank Gerlier / MIT, Boston

2. UN CÔNE DE CROISSANCE observé grâce à des molécules fluorescentes ancrées sur sa membrane. Le cône déploie à son extrémité de nombreux filopodes grâce auxquels il explore son environnement et «décide» de la direction qu'il emprunte jusqu'à son neurone cible.

l'importance de la plaque du plancher dans le guidage des axones. Après culture sur un gel de collagène de morceaux de moelle épinière d'embryon de rat à proximité de morceaux de plaque du plancher, on a remarqué que les axones de la moelle croissent en direction de ces fragments. L'absence de contact entre moelle et plaque du plancher prouvait l'existence de molécules de signalisation diffusibles.

La purification biochimique de la molécule impliquée prit plus de cinq années à l'équipe de Marc Tessier-Lavigne de l'Université de Stanford. Cette protéine sécrétée par les cellules de la plaque du plancher a été appelée nétrine 1 en référence au mot sanskrit *netrin* qui signifie «celui qui guide». Ce mécanisme de «guidage chimique» à longue distance a été nommé chimioattraction. Depuis, on a montré que, pour agir, la nétrine 1 se fixe sur le récepteur DCC, localisé à la surface des cônes de croissance des axones commissuraux de la moelle épinière, et qu'elle oriente la croissance de nom-

breuses catégories d'axones (autres que les axones commissuraux). La plupart des espèces animales, du nématode à l'homme, en passant par la mouche du vinaigre, possèdent des cellules spécialisées au niveau de la ligne médiane du cerveau qui jouent un rôle équivalent à la plaque du plancher. Dans tous les cas, ces cellules produisent de la nétrine 1. Ainsi, le mécanisme de chimioattraction et la molécule de signalisation associée ont été remarquablement conservés au cours de l'évolution.

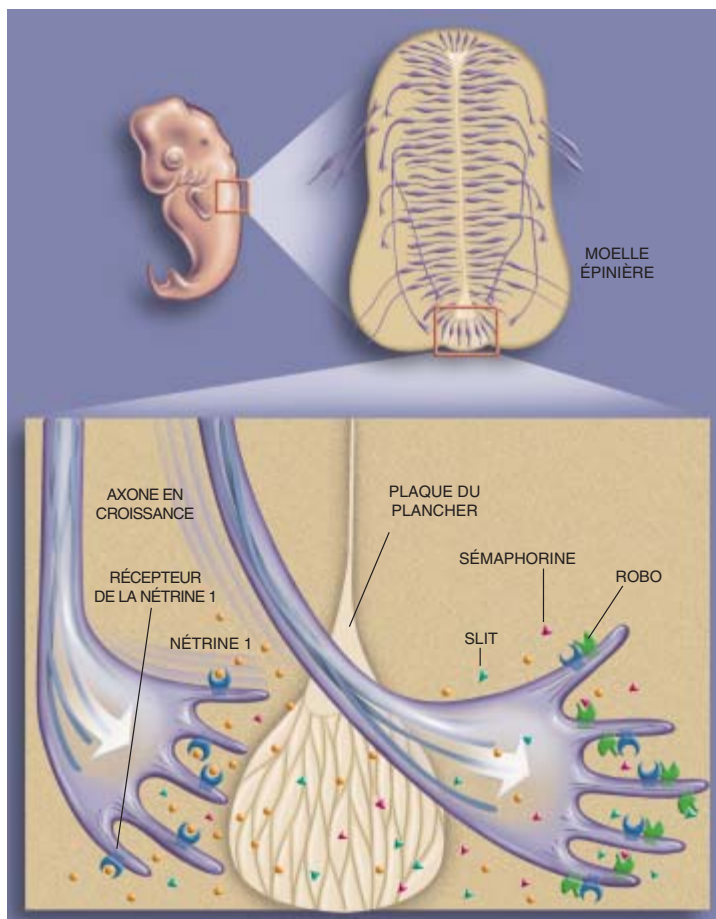
Peu de temps après la découverte de la nétrine 1, on a montré que certaines protéines diffusibles provoquent une réaction inverse : elles contraignent les cônes de croissance à s'éloigner des cellules qui les produisent (voir la figure 6). Un cône de croissance sur lequel on applique l'une de ces molécules se rétracte quasi immédiatement, puis est paralysé pendant plusieurs dizaines de minutes. Les deux principales familles de ces molécules dites chimiorépulsives sont les sémaphorines et les slits. Là encore, ces molécules sont présentes dans toutes les espèces animales.

La reconnaissance du neurone cible

Toutefois, la plaque du plancher ne constitue pas la destination finale des axones : elle n'est qu'une étape sur le trajet des axones jusqu'à leurs neurones cibles. Pourquoi les axones continuent-ils leur chemin la plaque du plancher passée ? Attirés par les cellules de la plaque, ils devraient rester confinés à proximité. On a montré qu'une fois la plaque du plancher traversée, les axones commissuraux de la moelle épinière ne sont plus attirés par la nétrine 1, mais qu'ils deviennent sensibles à l'action répulsive des slits et des sémaphorines, également sécrétées par la plaque du plancher. Ce changement de comportement aurait deux causes possibles : en présence de la protéine slit le récepteur de slit sur le cône – une molécule nommée Robo – se fixe dans la membrane sur le récepteur de la nétrine 1, DCC, de sorte que la nétrine 1 ne peut plus agir, et que les axones commissuraux deviennent insensibles à la nétrine 1. En outre, chez la drosophile, la protéine appelée commissureless, fabriquée par le neurone commissural lui-même, empêche la protéine Robo d'être transportée jusqu'à la membrane du cône de croissance tant que ce dernier n'est pas arrivé à la plaque du plancher. La plaque atteinte, la protéine commissureless n'est plus synthétisée et la protéine Robo apparaît à l'extrémité de l'axone. L'axone devient insensible à la nétrine 1 et poursuit sa croissance, fuyant la ligne médiane sous l'action des slits et des sémaphorines. Un mécanisme de régulation similaire existe sans doute chez les autres espèces animales.

La chimioattraction et la chimiorépulsion interviennent tout au long du développement du système nerveux. Grâce à ces mécanismes, le cerveau se structure progressivement en régions spécialisées dans telle ou telle tâche : des «cartes», des regroupements particuliers de neurones, commencent à se former (nous y reviendrons). Parvenu dans la région de destination, l'axone doit encore déterminer à quel neurone il doit se connecter. Pour identifier ses partenaires synaptiques cibles, l'axone utilise des mécanismes et des molécules distincts de ceux qui lui permettent de rejoindre son territoire cérébral. Le problème est ardu pour le cône de croissance, qui doit identifier le bon partenaire synaptique parmi des millions d'autres neurones.

C'est l'analyse du système visuel qui a fourni le plus d'informations sur la stratégie utilisée, car c'est celui qui est le



3. CERTAINS DES PREMIERS AXONES d'un organisme (ici un embryon de souris de 11 jours environ) innervent des neurones situés de l'autre côté de la moelle épinière par rapport à leur corps cellulaire. Ils trouvent leur chemin grâce à une protéine, la nétrine, sécrétée par la partie ventrale de la moelle épinière, la plaque du plancher. La nétrine se fixe sur des récepteurs de la membrane des axones et stimule la croissance de l'axone. La plaque du plancher passée, un nouveau récepteur, Robo, apparaît sur la membrane des axones. Robo se lie aux récepteurs de la nétrine, empêchant ainsi l'action de la nétrine, et rend sensible l'axone à d'autres protéines émises par la plaque du plancher, les slits et les sémaphorines qui, contrairement à la nétrine, donnent l'ordre à l'axone de s'éloigner de la plaque du plancher. L'axone continue ensuite jusqu'au prochain «relais».

plus facilement accessible aux expérimentateurs. Depuis Descartes, on sait que l'image que perçoit chaque individu traverse la cornée, puis le cristallin, qui, faisant tous les deux office de lentilles convergentes, focalisent les rayons lumineux sur la rétine, qui contient les neurones sensoriels visuels, les cônes et les bâtonnets. La lumière émise par deux points adjacents du champ visuel stimule deux neurones sensoriels rétiniens adjacents. L'information est ensuite transmise à d'autres neurones rétiniens, les cellules ganglionnaires, dont l'axone quitte la rétine via le nerf optique pour aller innervier les centres visuels secondaires, le thalamus et le cortex visuel chez les mammifères, le toit optique chez les poissons, oiseaux, amphibiens et reptiles.

Pour que la perception du monde extérieur soit correcte et que le champ visuel soit représenté de façon précise, les rapports de proximité doivent être conservés tout le long des voies visuelles, de la rétine aux centres visuels corticaux. Chez la grenouille, en injectant dans les neurones de la moitié antérieure de la rétine une molécule fluorescente capable d'être transportée dans les axones, on constate que ces axones se projettent sur la moitié postérieure du toit optique. Les neurones de la région postérieure de la rétine se projettent, pour leur part, dans la moitié antérieure du toit optique. Ainsi, la carte cérébrale de projection est la représentation en miroir de l'image du champ visuel formée sur la rétine. Par ailleurs, la projection est croisée, l'œil gauche innervant le toit optique droit, et l'œil droit le toit optique gauche.

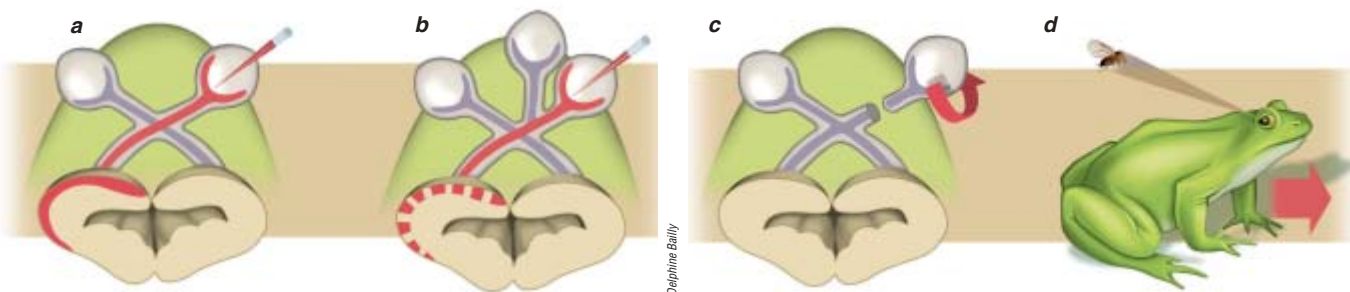
La formation des cartes de projection

Comment cette carte de projection se forme-t-elle pendant le développement ? En d'autres termes, comment les axones rétiniens savent-ils où se projeter dans le toit optique ? Dans les années 1960, le neurophysiologiste américain Roger Sperry a partiellement répondu à cette question en tirant parti des remarquables capacités de régénération du système nerveux central des amphibiens. Après qu'on a coupé le nerf optique d'une grenouille, les axones des cellules ganglionnaires de la rétine lésée repoussent en quelques semaines et rétablissent des connexions avec leurs neurones cibles dans le toit optique, restaurant ainsi une vision normale. Dans son expérience la plus spectaculaire, R. Sperry a coupé le nerf optique d'un œil d'une grenouille – qui, comme les poissons, ont les yeux sur le côté –, a tourné l'œil de 180 degrés dans son orbite (voir la figure 4), puis a analysé la vision de la

grenouille une fois le nerf optique régénéré. Quand on place un leurre derrière une grenouille normale, elle se déplace vers l'arrière pour attraper sa proie ; quand R. Sperry faisait l'expérience avec la grenouille dont l'œil avait été tourné, elle se déplaçait vers l'avant. Cela signifie qu'en repoussant, les neurones rétiniens s'étaient recablés exactement comme avant l'intervention : les informations provenant de l'avant sont projetées sur une zone donnée du cortex, qui avait été recolonisée par les fibres optiques sectionnées. Cette zone a été câblée au cours du développement pour correspondre à la vision «avant». Même si l'œil a été tourné vers l'arrière, l'animal «croit» toujours voir vers l'avant. Cela montre que l'expérience visuelle ne façonne pas la carte de projection des neurones rétiniens, mais que ceux-ci se projettent toujours sur la même région du toit optique, quelle que soit l'information que reçoit l'œil. Les cartes de projection sont figées à la fin du développement.

À la suite de cette expérience, R. Sperry proposa la théorie de la chimioaffinité, selon laquelle un axone reconnaît son neurone cible grâce à la présence sur ce dernier de marqueurs moléculaires. Cette théorie a été validée par la suite. Plusieurs dizaines d'années de recherches ont été nécessaires pour que des preuves directes de l'existence de ces marqueurs de position soient apportées. Dans un premier temps, on a montré que les axones rétiniens distinguent les membranes des neurones de la moitié postérieure et de la moitié antérieure du toit optique. On a placé des morceaux de rétine sur une alternance de fragments de membranes de neurones de la moitié antérieure du toit optique et de la moitié postérieure. Les axones qui proviennent de neurones de la rétine postérieure ne poussent que sur les membranes du toit optique antérieur et évitent les membranes du toit optique postérieur. Grâce à des méthodes de biochimie et de biologie moléculaire, on a identifié deux des molécules reconnues par les axones rétiniens. Ces protéines appartiennent à la famille des éphrines : l'éphrine a_2 et l'éphrine a_5 . Elles sont ancrées dans la bicouche lipidique de la membrane des neurones du toit optique, et déclenchent l'arrêt de la croissance du cône des neurones rétiniens en se fixant sur leurs récepteurs, nommés Eph. Un axone est d'autant plus sensible à l'action des éphrines qu'il porte plus de récepteurs Eph à sa surface.

L'arrêt du cône de croissance en un point de l'aire visuelle résulte de l'interaction des molécules exprimées sur les neurones du toit optique et de leurs récepteurs sur les axones rétiniens. De l'avant du toit optique vers l'arrière, la



4. LE SYSTÈME VISUEL DE LA GRENOUILLE a servi à l'étude de la plasticité cérébrale. Dans la première expérience, on commence par visualiser l'aire cérébrale à laquelle sont connectés les neurones rétiniens en injectant dans l'œil droit un colorant qui diffuse tout au long de l'axone des neurones rétiniens jusqu'au toit optique gauche (a). Un troisième œil est ensuite greffé à la grenouille entre les deux yeux (b). On constate que, dans le toit optique gauche, les axones des neurones rétiniens de l'œil supplémentaire s'appro-

prient une partie du territoire qu'innervait l'œil droit (les bandes sans colorant). Dans la seconde expérience, on fait tourner un des yeux de la grenouille, de sorte qu'il regarde désormais vers l'arrière (c). Quand on présente une proie à la grenouille dans son dos, la grenouille avance (d). Ce comportement signifie que l'œil retourné vers l'arrière «croit» voir l'avant, car les neurones rétiniens ont repoussé selon le même plan de câblage que celui qui s'était élaboré lors du développement.

concentration en éphrine a_2 et en éphrine a_5 augmente. Or, les récepteurs de ces molécules sont plus exprimés sur les axones des neurones de la rétine postérieure que sur ceux de la rétine antérieure. Dès lors, plus un neurone rétinien est situé vers l'arrière de l'œil, plus il porte à sa surface de récepteurs Eph, et moins il faut d'éphrines pour bloquer sa croissance. Ainsi, un neurone projette son axone dans une aire visuelle d'autant plus éloignée que son corps cellulaire est situé à l'avant de la rétine (voir la figure 5).

Par ce mécanisme, l'axone d'un neurone rétinien «sait» où s'arrêter le long de l'axe antéro-postérieur du toit optique. Pour se repérer sur l'axe dorso-ventral du toit optique, l'axone met en œuvre un processus similaire où interviennent d'autres types d'éphrines et de récepteurs Eph, dont les concentra-

tions varient, cette fois, selon l'axe dorso-ventral de la rétine et du toit optique. La position d'un neurone dans le toit optique est ainsi définie par sa position selon les deux axes antéro-postérieur et dorso-ventral, à l'instar d'un point du globe, défini par sa longitude et par sa latitude.

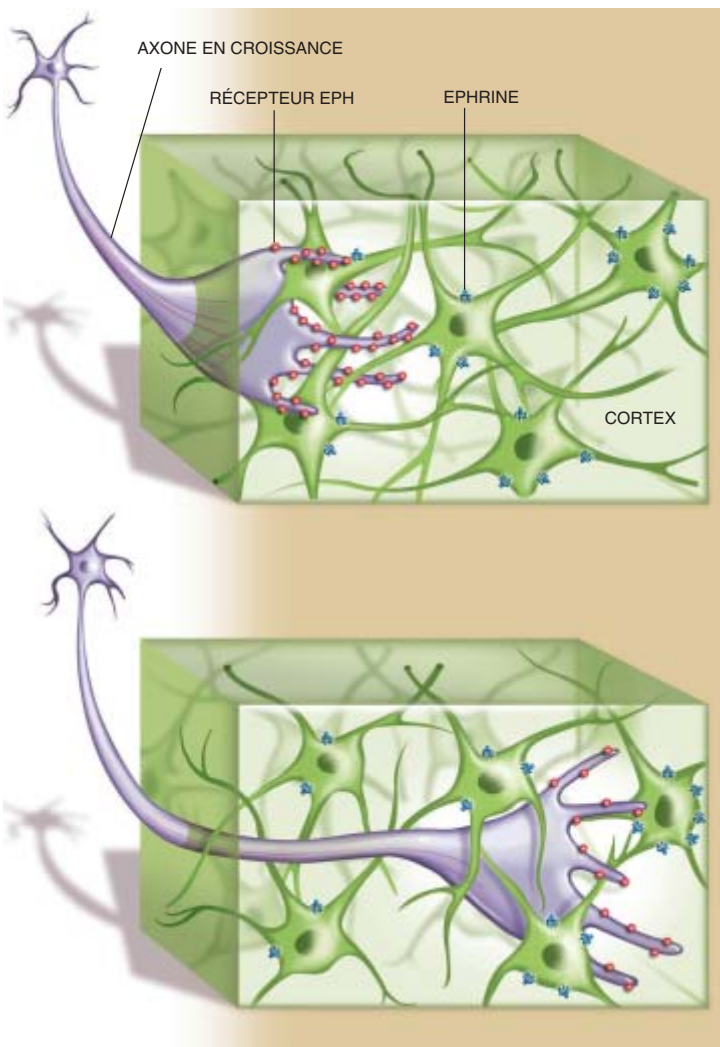
La plasticité cérébrale

Les molécules de guidage aident l'axone à atteindre son territoire cible et à y trouver son partenaire synaptique. Toutefois, on sait maintenant que les projections axonales qui sont formées initialement ne sont ni parfaites ni définitives. Les cartes établies à l'issue du développement embryonnaire sont floues, relativement grossières par comparaison à celles de l'animal adulte. Ainsi, la plupart des axones se projettent initialement sur trop de neurones au sein de leur territoire cible, voire en dehors de ce territoire dans certains cas. De nombreuses études ont établi que l'activité neuronale raffine les cartes, via l'élimination des connexions sur-numéraires ou erronées. Cependant, les réseaux d'axones ne sont sensibles à l'activité neuronale que pendant des périodes précises du développement : les périodes critiques.

Cette plasticité cérébrale a été plus particulièrement étudiée dans le système visuel et le système sensoriel, car on peut modifier l'activité des neurones concernés en agissant sur les stimulus sensoriels que reçoit l'animal. Le cas le plus classique de plasticité axonale se rapporte aux colonnes de dominance oculaire initialement découvertes par David Hubel et Torsten Wiesel dans les années 1960. En enregistrant, avec des électrodes, l'activité neuronale dans les aires du cortex visuel d'un chat, là où sont traitées les informations qui arrivent de la rétine, on a constaté que les neurones corticaux répondent préférentiellement à la stimulation lumineuse d'un seul œil. En plongeant l'électrode plus profondément dans le cortex, on constate que la préférence des neurones sous-jacents est identique. En revanche, quand on déplace l'électrode latéralement, on remarque que les neurones «préferent» l'autre œil, puis à nouveau le premier œil, puis le second, et ainsi de suite. Le cortex visuel est subdivisé en petites unités de neurones stimulés par le même œil, nommées colonnes de dominance oculaire.

Chez un chat dont on a maintenu close la paupière d'un œil dans les trois à six semaines qui suivent sa naissance, les enregistrements réalisés dans le cortex visuel à l'âge adulte montrent une forte augmentation du nombre de neurones qui répondent à l'œil resté ouvert au détriment des neurones répondant à la stimulation de l'œil clos. Toutefois, la fermeture de la paupière n'a pas de conséquence sur le système visuel quand elle intervient en dehors de cet intervalle de temps. La période critique chez le chat s'étend entre trois et six semaines, après la naissance. On peut également visualiser les colonnes de dominance oculaire chez le chat et chez les primates en injectant dans l'œil une molécule marquée qui permet de visualiser l'ensemble des voies visuelles, des cellules ganglionnaires de la rétine jusqu'au cortex visuel. L'oblitération d'un œil pendant la période critique se traduit par un fort élargissement des domaines innervés par l'œil resté ouvert.

On en déduit que, pendant la période critique, une compétition s'installe entre les stimulus visuels issus des deux yeux, et que si un œil est maintenu clos, les synapses qu'il avait établies sur les neurones corticaux sont perdues au profit de contacts formés par l'œil ouvert. Si les deux yeux



5. LA CROISSANCE DES AXONES cesse quand ces derniers rencontrent un «terrain» favorable. Le signal d'arrêt leur est donné par les molécules éphrine a_2 et l'éphrine a_5 présentes à la surface des neurones cibles. L'axone porte plus ou moins de récepteurs Eph de ces molécules. Quand il en porte beaucoup, il est très sensible à leur action et s'arrête rapidement (*en haut*). Quand il en porte peu (*en bas*), il continue sa route jusqu'à ce que la concentration en ces molécules soit suffisante. Or cette concentration augmente graduellement dans le cerveau (*ici, de gauche à droite*). Un axone qui porte peu de récepteurs se projette dans des aires corticales éloignées du corps cellulaire.

Delphine Bailly

sont fermés, les colonnes se forment normalement, car en l'absence d'information visuelle, il n'y a plus de compétition entre les informations des deux yeux.

Une lutte d'influence

Chez les mammifères, on ignore encore les mécanismes précis qui sous-tendent le développement normal des colonnes de dominance. On observe des colonnes de dominance oculaire des semaines avant la période critique, c'est-à-dire avant l'ouverture des yeux. On peut aussi enregistrer une activité neuronale dans la rétine embryonnaire en l'absence de stimulus visuels. Cette activité rétinienne spontanée sculpte-t-elle les colonnes? Non, car l'ablation *in utero* des deux yeux n'empêche pas la formation des colonnes de dominance. L'apparition des colonnes de dominance résulte-t-elle de l'activité spontanée de certains neurones situés par exemple dans le thalamus qui sert de relais entre les projections visuelles et le cortex? La question reste ouverte.

L'étude du développement du système somato-sensoriel éclaire elle aussi le rôle de l'activité dans l'établissement des connexions axonales. Chez les rongeurs, les informations tactiles perçues par les terminaisons sensorielles qui innervent la surface du corps convergent dans le cerveau vers la couche IV du cortex somato-sensoriel. Une carte représentant le corps de l'animal y est imprimée, qui reflète la densité de terminaisons sensorielles périphériques. Ainsi, le territoire cortical dévolu aux moustaches de l'animal (les vibrisses) est particulièrement important chez ces animaux nocturnes et souterrains. Diverses méthodes permettent de mettre en évidence la représentation de chaque vibrisse dans le cortex. Ainsi, on a montré que deux vibrisses adjacentes sur le museau sont «imprimées» dans des domaines adjacents du cortex somato-sensoriel. Comme pour le système

visuel, les neurones sensoriels ne se projettent pas directement dans le cortex, mais passent d'abord par deux «relais», où la carte des vibrisses est gravée.

On qualifie de barils chaque domaine de la couche corticale IV représentant une vibrisse, et l'on parle de champ de tonneaux pour la représentation globale des vibrisses dans le cortex. La plasticité de cette représentation sensorielle peut être mise en évidence en coupant à la naissance une vibrisse, ce qui se traduit par la disparition dans le cortex somato-sensoriel du baril correspondant (voir la figure 7). Comme pour le système visuel, cette plasticité ne s'observe que durant une période critique (chez la souris, les quatre premiers jours postnataux) pendant laquelle l'activité de l'animal influe sur la formation des champs de tonneaux.

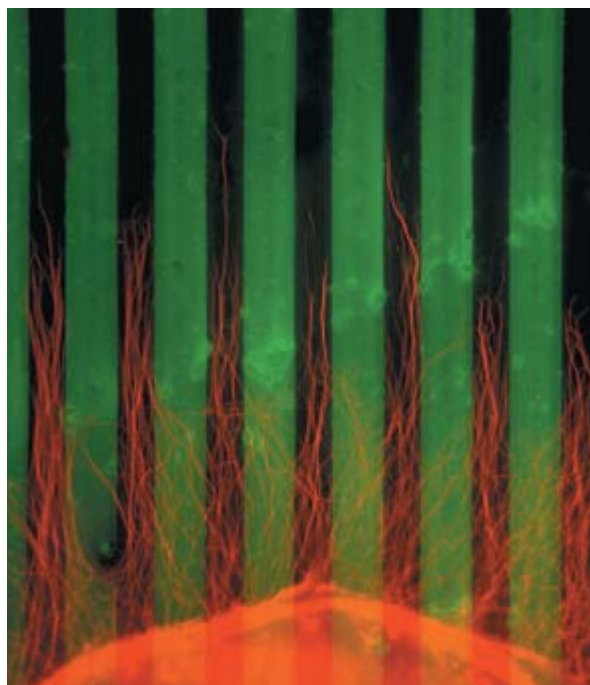
Certains des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'établissement des champs de tonneaux ont été récemment élucidés. Dans certains cas, le champ de tonneau est perturbé à cause d'anomalies de projection des axones thalamiques dans la couche corticale IV, dues à un défaut précoce de guidage axonal. Cependant, les champs de tonneaux sont parfois anormaux bien que les axones thalamiques atteignent normalement leur région de destination. On a montré qu'un neuromédiateur, la sérotonine, joue un rôle essentiel dans la formation des champs de tonneaux.

On avait remarqué que des axones contenant de la sérotonine se projettent dans la couche IV du cortex somato-sensoriel à l'intérieur des barils. On pensait qu'il s'agissait d'un phénomène tardif et secondaire et que ces axones provenaient des noyaux du raphé, dans le tronc cérébral, qui seuls synthétisent la sérotonine. Une série d'études récentes menées par le groupe de Patricia Gaspar de l'Unité INSERM U106, à Paris, a montré que les axones contenant de la sérotonine proviennent du noyau ventro-postéro-médian du thalamus, précisément le dernier point de relais des informations sensorielles

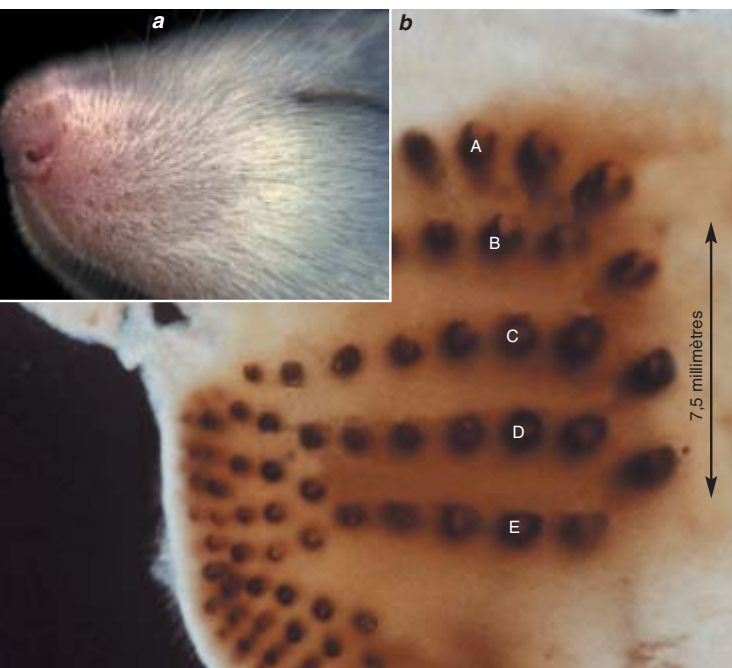


CELLULES RÉPRESSIVES

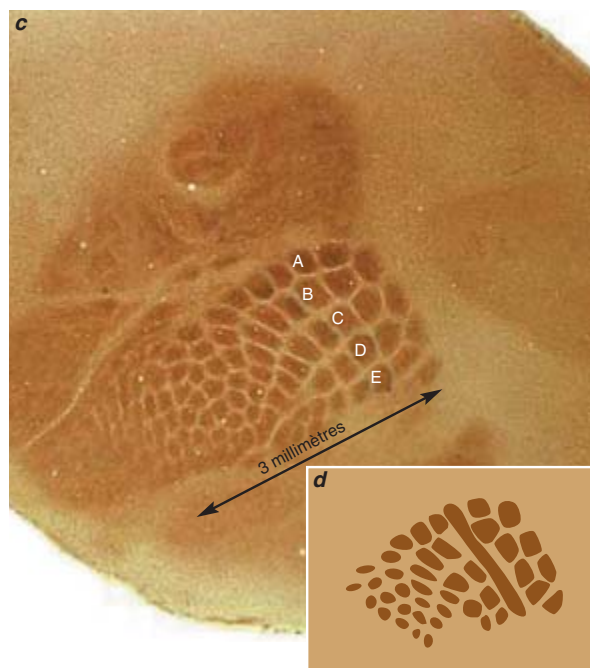
6. DEUX MÉCANISMES DE GUIDAGE, à longue et à courte distance, sont illustrés sur ces deux photographies. Ou bien les axones des neurones amassés au centre «fuient» les cellules (à gauche, en



bas), parce qu'elles libèrent des molécules répulsives. Ou bien les axones (à droite, en rouge) se fraient un passage au milieu de lignes de protéines répulsives (à droite, en vert).



7. LES VIBRISSES D'UNE SOURIS (a) sont représentées dans le cortex sous forme d'une carte neuronale. On a photographié au microscope les ensembles de neurones tactiles du museau connectés à chacune des moustaches (les points en brun, b). Chacun de ces ensembles est connecté à une région spécifique du cortex (c, les rectangles sombres). Cette projection préserve la position relative des neurones, c'est-à-



dire que la carte des neurones du cortex est identique à celle des régions sensorielles du museau. Lorsqu'on coupe une vibrisse durant une période clé du développement, la région du cerveau qui lui est normalement dédiée disparaît au profit des régions voisines. Par exemple, si l'on coupe les vibrisses A, B, C, D et E, les aires cérébrales correspondantes fusionnent (d, dessin).

CNS UMR 7102

périphériques. Comment ces neurones peuvent-ils contenir de la sérotonine puisqu'ils n'en synthétisent pas? On a découvert que lors du développement, les axones du noyau ventro-postéro-médian du thalamus expriment transitoirement à leur surface un des récepteurs de la sérotonine et certaines protéines capables de transporter la sérotonine. Lorsque les axones thalamiques parviennent dans le cortex, ces protéines leur permettent de capturer la sérotonine qui y est libérée par les axones issus des noyaux du raphé.

L'étude du champ de tonneaux chez des souris mutantes dont la concentration cérébrale en sérotonine est trop élevée a indiqué que les barils ne se forment pas normalement. L'excès de sérotonine perturberait la transmission synaptique entre les axones thalamiques du noyau ventro-postéro-médian et les neurones corticaux, inhibant le développement des barils. Quand la sérotonine est en excès (parce que son internalisation est bloquée, sa synthèse augmentée ou sa dégradation inhibée), les récepteurs de la sérotonine portés par les axones thalamiques sont trop stimulés, ce qui inhibe la libération de glutamate, le neurotransmetteur des axones thalamiques. Cela a pour effet de bloquer l'activité des neurones corticaux postsynaptiques. C'est donc l'activité anormale de la connexion thalamo-corticale qui provoque des déficits de développement du champ de tonneaux sans perturber le guidage des axones thalamiques vers le cortex.

Ainsi, on admet aujourd'hui que les phases précoces du développement des projections axonales sont relativement indépendantes de toute activité fonctionnelle, mais que les cartes de projection sont susceptibles d'être remaniées, pendant les périodes critiques sous l'action des stimulus sensoriels. Les principaux acteurs moléculaires du développement des connexions cérébrales ont été identifiés. À court terme,

ces connaissances déboucheront sans doute sur des applications médicales. Alors que, pendant le développement embryonnaire, les axones peuvent pousser sur de très longues distances, ils en sont incapables dans le système nerveux central des mammifères adultes. Ainsi, les lésions accidentelles de la moelle épinière coupent irréversiblement les axones, ce qui provoque des paralysies. On explique cette incapacité à repousser par une extinction dans les neurones adultes du programme génétique de croissance axonale, mais aussi par la présence de nombreuses molécules qui inhibent la croissance axonale. Ces molécules sont aussi exprimées pendant le développement. L'élucidation de leur mode d'action devrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de réparer les connexions neuronales lésées.

Alain CHÉDOTAL travaille au Laboratoire de neurobiologie des processus adaptatifs, UMR CNRS 7102, à l'Université Pierre et Marie Curie.

H. SONG et M. POO, *The cell biology of neuronal navigation*, in *Nat. Cell. Biol.*, vol. 3(3), pp. 81-88, 2001.

C.S. GOODMAN et C.J. SHATZ, *Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity*, in *Cell.*, vol. 72, pp. 77-98, 1993.

M. TESSIER-LAVIGNE et C.S. GOODMAN, *The molecular biology of axon guidance*, in *Science*, n° 274, pp. 1123-33, 1996.

J. C. CROWLEY et L.C. KATZ, *Ocular dominance development revisited*, in *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 12 (1), pp. 104-9, 2002.

R.S. ERZURUMLU et P.C. KIND, *Neural activity : sculptor of «barrels» in the neocortex*, in *Trends Neurosci.*, vol. 24(10), pp. 589-95, 2001.

