

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.

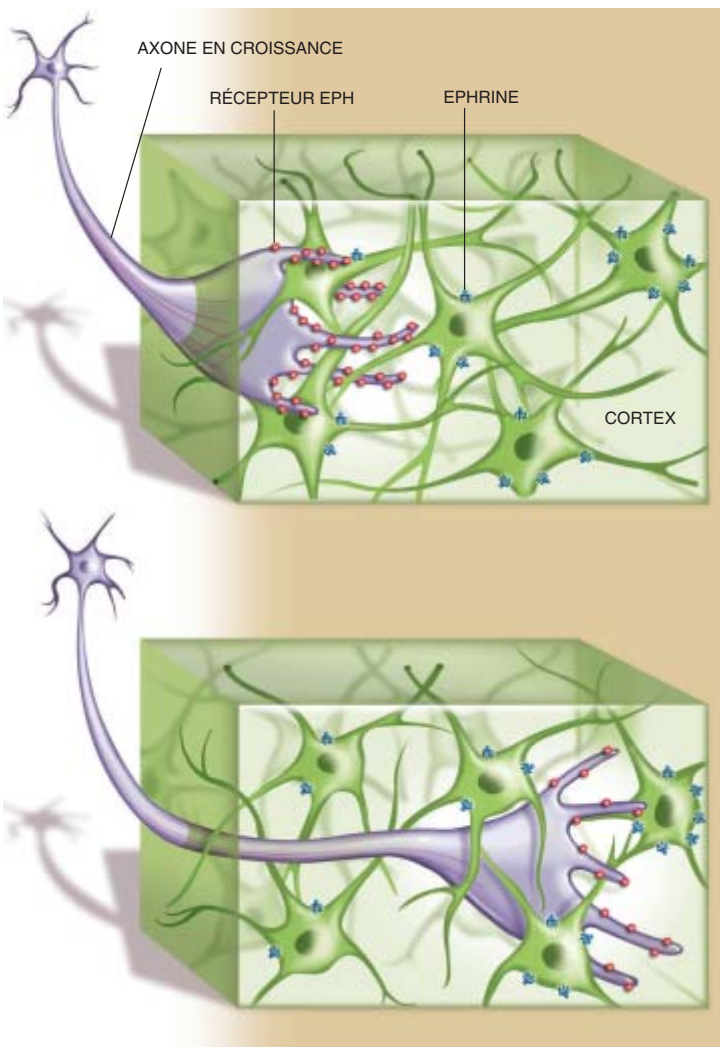
La plasticité cérébrale

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.

Daphne Bailey

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.

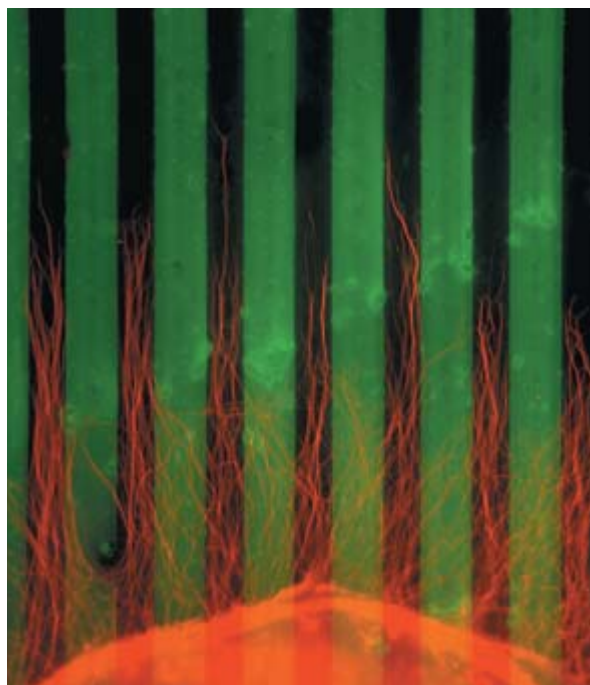
Certains des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'établissement des champs de tonneaux ont été récemment élucidés. Dans certains cas, le champ de tonneau est perturbé à cause d'anomalies de projection des axones thalamiques dans la couche corticale IV, dues à un défaut précoce de guidage axonal. 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).