

Cerveau en fiches

CHAPITRE 2 :

LE DÉVELOPPEMENT DU CERVEAU

DANS CE CHAPITRE

- Le voyage des cellules nerveuses
- Périodes critiques
- Plasticité

Les capacités incroyables du cerveau humain sont assurées par un réseau de communication extrêmement complexe qui interconnecte des milliards de neurones. Bien que finement régulés par l'environnement de l'individu, les réseaux neuronaux se construisent en majeure partie au cours de la vie embryonnaire. La compréhension des mécanismes qui gouvernent la génération des neurones dans les zones profondes du cerveau, leur migration vers leur lieu de résidence définitive, leur différenciation en cellules spécialisées, et la mise en place de leur connectivité est un enjeu majeur de la neurobiologie développementale.

Les avancées dans ces domaines de recherche revêtent un intérêt fondamental pour les thérapies médicales. Plusieurs pathologies dont la plupart des scientifiques pensaient qu'elles relevaient purement de désordres des fonctions adultes ont en fait une origine développementale, et résultent d'altérations d'une ou plusieurs étapes de la formation des circuits neuronaux. C'est, par exemple, le cas de la schizophrénie. De même, la dérégulation de certains gènes actifs au cours du développement serait impliquée dans le syndrome des troubles autistiques. Enfin, la réparation du système nerveux adulte lésé, bénéficie directement des connaissances acquises sur la formation des circuits neuronaux.

Comprendre comment le cerveau se construit est essentiel pour appréhender sa capacité à réagir aux stimuli environnementaux et aux atteintes. La maturation du cerveau pendant l'enfance et l'adolescence fait émerger des caractéristiques fonctionnelles spécifiques à chaque individu, lesquelles définissent notamment ses compétences d'apprentissage mais aussi ses vulnérabilités aux troubles neurologiques.

Les scientifiques sont déjà parvenus à caractériser nombre de principes généraux qui régissent la construction du cerveau.

Le voyage des cellules nerveuses

La génération des neurones résulte d'un programme développemental complexe. Des molécules de signalisation contrôlent l'activation et l'inactivation de certains

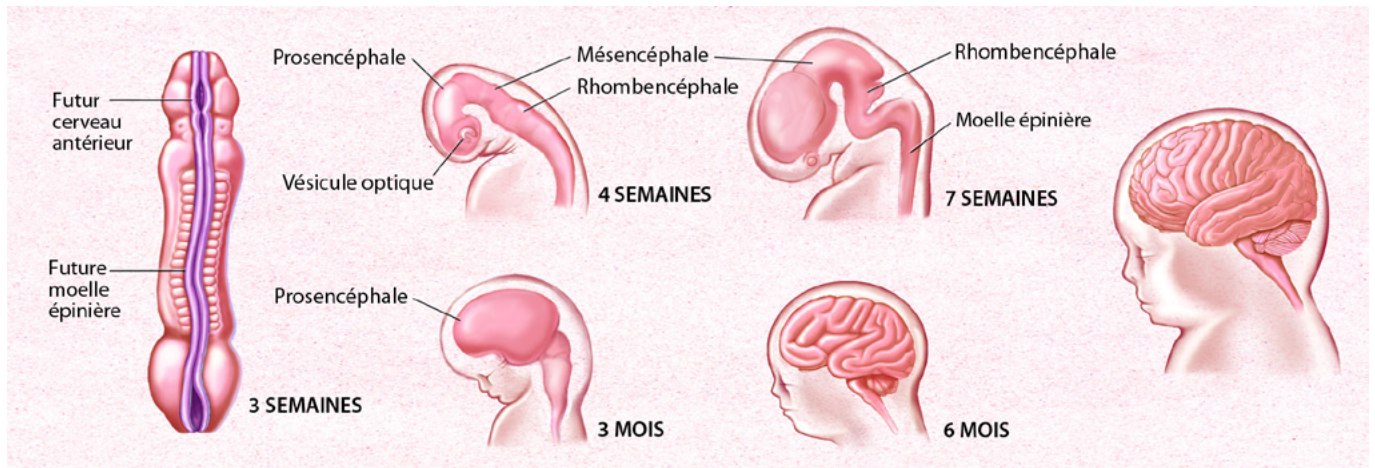
gènes et enclenchent le processus d'induction neurale dans l'embryon, qui va se traduire ensuite par une phase de prolifération au cours de laquelle sont générés les neurones. Puis ces jeunes neurones migrent jusqu'à leur destination finale. Le système nerveux reste actif tout au long de la vie, il construit de nouvelles connexions nerveuses et réarrange en permanence les réseaux qui transmettent et traitent les informations.

Ces divers processus développementaux sont détaillés dans les paragraphes ci-dessous.

Induction

Trois feuillets sont formés au cours des stades précoces de l'embryogenèse : l'endoderme, l'ectoderme et le mésoderme. Sous l'action de multiples interactions, ces trois feuillets vont subir des modifications profondes pour donner naissance aux viscères, aux os, aux muscles, à la peau et au système nerveux. Comment s'effectue ce processus, sachant que chaque cellule possède la capacité d'initier un programme de différenciation vers l'ensemble des types cellulaires ? La réponse à cette question réside dans la nature des molécules de signalisation produites par le mésoderme. En effet, ces molécules stimulent ou inhibent l'expression de gènes dans certaines cellules de l'ectoderme, les orientant vers un destin neuronal. On parle de processus « d'induction neurale ». D'autres molécules prennent successivement le relais pour raffiner l'identité des cellules du tissu nerveux et les différencier en deux grandes catégories de cellules, les neurones, et les cellules supports, qu'on appelle les cellules gliales, puis, au sein de ces catégories, en divers sous-types. Les cellules de l'ectoderme qui n'ont pas subi l'influence des molécules d'induction neurale deviendront des cellules de peau.

En fonction de sa position par rapport à la source, la cellule est exposée à des quantités différentes de molécules de signalisation, et ce paramètre est déterminant du devenir cellulaire. Par exemple, la molécule de signalisation sonic hedgehog (shh) est sécrétée par les cellules du mésoderme qui bordent la moelle épinière en développement. Les cellules nerveuses adjacentes à cette source se transforment sous l'influence de shh en une classe particulière de cellules gliales. Les cellules qui sont un peu plus éloignées sont exposées à des doses moindres de shh et deviendront une classe de neurones qu'on appelle les motoneurones parce qu'ils se projettent sur les muscles. Enfin, les cellules qui sont encore plus distantes reçoivent des doses très réduites de shh et donneront une autre classe de neurones, qu'on appelle les interneurones parce qu'ils interconnectent des neurones entre eux. En dépit de la diversité des espèces, ce mécanisme de signalisation est très conservé au cours de l'évolution.



The human brain and nervous system begin to develop at about three weeks' gestation with the closing of the neural tube (left image). By four weeks, major regions of the human brain can be recognized in primitive form, including the forebrain, midbrain, hindbrain, and optic vesicle, from which the eye develops. Ridges, or convolutions, can be seen by six months.

Migration

Lorsque l'induction neurale s'achève, les neurones entrent dans une phase de migration, qui va les amener à leur destination finale. Chez l'homme, cette étape débute vers la troisième ou quatrième semaine après la conception. À ce stade, l'embryon continue de subir de nombreuses transformations, l'ectoderme s'est affiné, une plaque neurale aplatie s'est formée, ainsi que des crêtes parallèles et semblables aux plis d'un avion de papier, qui recouvrent sa surface. En l'espace de quelques jours, les crêtes fusionnent entre elles et forment un tube creux. Le haut du tube s'affine et s'invagine en trois vésicules qui forment le rhombencéphale, le mésencéphale et le prosencéphale. Sept semaines après la conception, les ébauches des yeux et des hémisphères cérébraux apparaissent. Les neurones naissent dans les zones de prolifération nichées en profondeur en bordure des ventricules et migrent vers la surface du cerveau. Les neurones successivement produits migrent et s'accumulent alors que le cerveau grossit. La migration des neurones est un processus finement contrôlé. Chez l'homme, la plupart des neurones excitateurs du cortex cérébral sont guidés par des prolongements qui relient la zone de prolifération à la surface, formés par des cellules gliales qu'on appelle la glie radiaire. Ce processus de migration radiale permet d'acheminer les neurones au fur et à mesure de leur naissance et de les accumuler selon un mode particulier « de sens inversé ». En effet, les neurones générés les premiers forment une première couche profonde et les neurones nouvellement générés traversent cette couche pour établir des couches plus superficielles. D'autres sous-types de neurones du cortex cérébral, les interneurons qui vont élaborer des connexions inhibitrices locales, naissent de régions plus éloignées dans le cerveau et migrent différemment, de manière tangentielle, pour rejoindre le cortex et s'intégrer dans le tissu nerveux.

La migration neuronale est un processus délicat qui peut être affecté par de nombreux facteurs externes, comme la

prise d'alcool, de drogues ou une irradiation. Ces facteurs sont susceptibles d'entraîner ultérieurement des retards mentaux ou encore des épilepsies.

Formation des connexions nerveuses

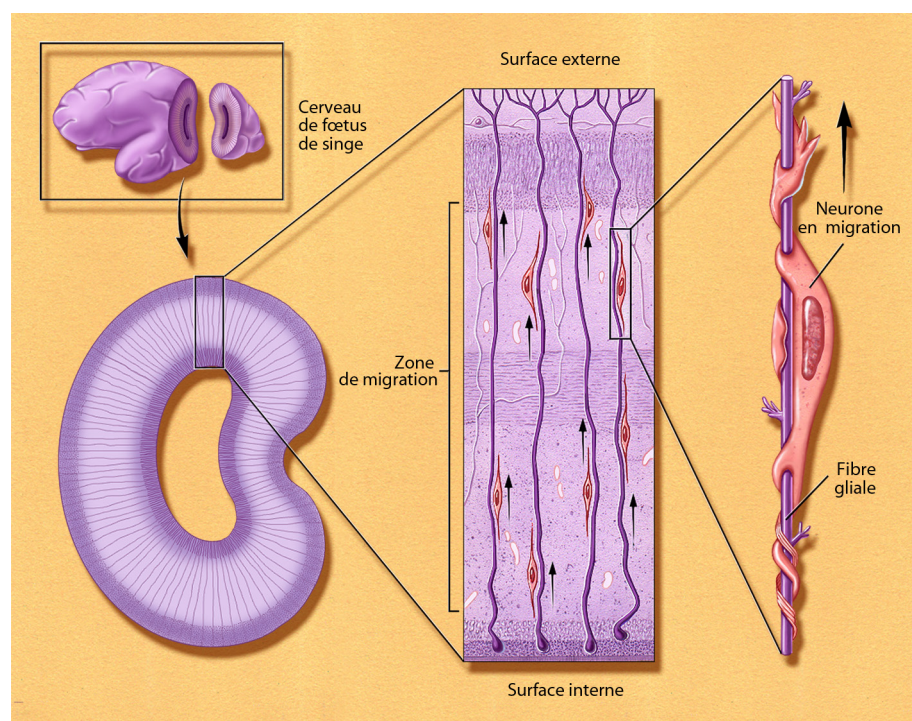
Une fois leur migration achevée, les neurones initient l'étape de formation des connexions, qui permettra à une modalité fonctionnelle donnée, la vision ou l'audition par exemple, d'émerger. Cette étape se distingue des précédentes dans la mesure où elle fera intervenir, au moins dans les phases tardives qui se produisent après la naissance, des informations issues de l'environnement. Ainsi, les diverses activités du bébé, comme l'écoute des sons, la manipulation de jouets, les réactions à des changements environnementaux comme la température, vont toutes renforcer la quantité de connexions nerveuses établies. Les neurones sont interconnectés au niveau de leurs différents compartiments subcellulaires, à savoir les dendrites, qui sont des extensions courtes du corps cellulaire, dédiées à la réception des signaux, et les axones, qui sont des prolongements longs dont la fonction est de véhiculer les signaux reçus aux autres neurones. Certains axones sont capables de se développer sur des distances considérables, par exemple à l'opposé du cerveau, pour connecter leurs neurones cibles. Les motoneurons qui résident dans la moelle épinière émettent des axones qui poussent, par exemple, jusqu'à l'extrémité des membres pour en innervier les muscles. Les cônes de croissance, qui sont des structures épaissies situées à l'extrémité des axones, sont extrêmement mobiles et explorent leur environnement pour s'orienter précisément en direction des neurones cibles. Leur trajectoire est contrôlée par des molécules de guidage présentes dans leur environnement ; certaines d'entre elles sont exposées à la surface des cellules, d'autres sont sécrétées et diffusent pour agir à distance. Les cônes de croissance expriment les récepteurs de ces molécules, ce qui leur permet d'interpréter les informations reçues, qui

peuvent être de s'orienter en direction de la source, ou au contraire de s'en éloigner, ou encore de stopper la croissance. Les principales familles de molécules de guidage axonal sont les nétrines, les sémaphorines et les éphrines, qui comprennent chacune plusieurs membres, notamment quinze pour les sémaphorines et neuf pour les éphrines. Une des découvertes les plus marquantes réside dans l'observation que ces familles sont présentes dans la plupart des espèces, du ver à la drosophile et chez l'homme. Leur diversité est en revanche plus importante chez les mammifères, mais leurs fonctions générales sont conservées. Ceci a par exemple permis d'utiliser des modèles animaux très simples pour étudier ces molécules et de pouvoir appliquer les résultats de ces études à l'homme. Par exemple, la première nétrine a été découverte chez un ver, où sa fonction est de guider les axones pour former un anneau

dont l'action va être d'induire, ou au contraire de bloquer, l'initiation d'un nouveau signal dans la cellule réceptrice. La régulation de cette transmission à la synapse et l'intégration des signaux reçus par les milliers de synapses que chaque neurone possède fondent les capacités étonnantes de traitement et de compilation des informations par le cerveau. Pour que ce processus soit correctement effectué, les connexions doivent être extrêmement spécifiques. Un premier niveau de spécificité résulte de l'action précise des molécules de guidage qui amènent les axones à bon port. Puis de nouvelles molécules entrent en action pour permettre la reconnaissance du neurone cible par l'axone, et encore plus précisément, du compartiment subcellulaire qui reçoit le contact. Plusieurs « molécules de reconnaissance » ont été identifiées au cours de ces dernières années. De plus, les éléments

receveurs, les dendrites, prennent activement part à la formation de ces contacts, en concentrant des protéines aux zones de contact dites « post-synaptiques ». Les scientifiques sont parvenus à caractériser les processus grâce auxquels les contacts se différencient en synapses. La fine terminaison de l'axone qui contacte la dendrite se spécialise dans la libération de neurotransmetteurs, tandis que la fine partie dendritique apposée se spécialise dans la réception de ces neurotransmetteurs et l'induction d'une réponse. Certaines molécules sont transmises du neurone source au neurone cible via la synapse, et contrôlent la qualité du contact, l'apposition correcte des éléments et la fonctionnalité de la synapse. Puis d'autres molécules assurent la maturation de la synapse, pour qu'elle puisse s'adapter aux changements structuraux et comportementaux que subit l'organisme en grandissant. On sait à présent que des altérations de certaines des molécules en jeu dans ces processus peuvent conférer des susceptibilités à des pathologies telles que l'autisme. La perte d'autres de ces molécules,

par exemple liées au vieillissement, pourrait ainsi entraîner une dégradation des synapses. Une combinaison de signaux détermine également la nature du neurotransmetteur qu'un neurone va utiliser pour communiquer. Pour certaines cellules comme les motoneurones, le type de neurotransmetteur est fixé, pour d'autres non. Par exemple, les neuroscientifiques ont observé que certains neurones cultivés de façon isolés produisent de la norépinephrine. En revanche, ces mêmes neurones cultivés en présence de certaines cellules spécialisées, par exemple issues du cœur, produisent cette fois de l'acétylcholine. Beaucoup de

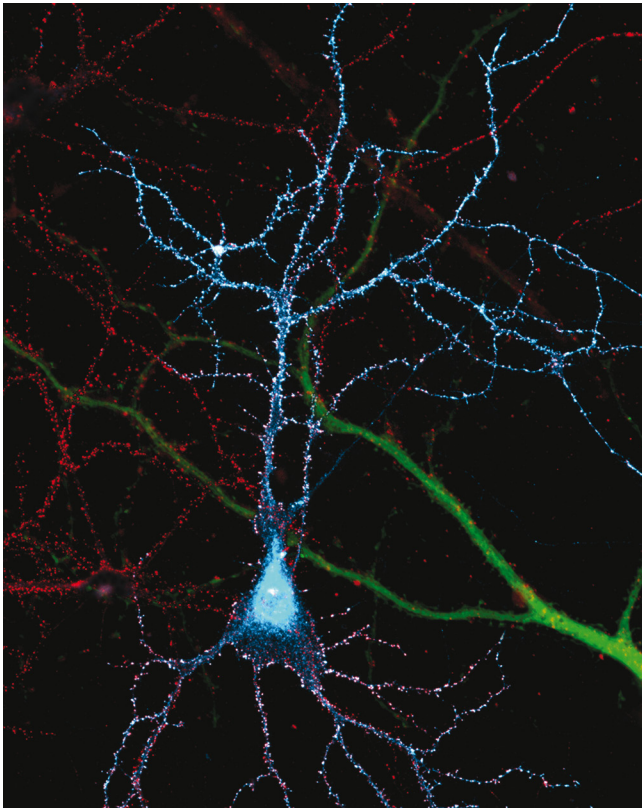


This is a cross-sectional view of the occipital lobe, which processes vision, of a three-month-old monkey fetus brain. The center shows immature neurons migrating along glial fibers. These neurons make transient connections with other neurons before reaching their destination. A single migrating neuron, shown about 2,500 times its actual size (right), uses a glial fiber as a guiding scaffold.

nerveux. Chez les vertébrés, de manière un peu similaire, la nétrine guide certains axones à la circonférence de la moelle épinière. L'identification des récepteurs des nétrines chez le ver s'est avérée être d'une aide inestimable pour la caractérisation de leurs équivalents chez l'homme.

À l'issue de cette phase de navigation, les axones parviennent à leur cible et ils vont alors établir des contacts sur les dendrites des cellules qui la composent, qu'on appelle les synapses. Au niveau de la synapse, le signal électrique acheminé par l'axone est transmis à la cellule connectée grâce à la libération de neurotransmetteurs,

scientifiques considèrent qu'un ou plusieurs signaux pourraient agir localement au niveau de la synapse pour contrôler la sélection finale du neurotransmetteur produit par le neurone.



Neurons communicate with electrical and chemical signals at special contact points called synapses. [Credit: Meagan A. Jenkins, et al., The Journal of Neuroscience 2010, 30(15): 5125-5135]

Myélinisation

Les gaines isolantes recouvrant les fils électriques préservent la force des signaux électriques qu'ils conduisent. La gaine de myéline qui recouvre les axones possède une fonction semblable. La myélinisation, l'enveloppement d'axones par des extensions gliales, augmente jusqu'à 100 fois la vitesse à laquelle les signaux peuvent être transmis d'un neurone à un autre. Cet avantage est dû à la façon dont la gaine enveloppe l'axone. Au sein de la gaine de myéline se trouvent des constriction, appelées nœuds de Ranvier, qui ne sont pas couvertes de myéline. Le signal électrique se déplace plus rapidement sur la portion isolée de l'axone, sautant d'un nœud à un autre. Ce phénomène, connu sous le nom de conduction saltatoire (le mot « saltatoire » signifie « sauter »), est à l'origine de la transmission rapide des signaux électriques. Le processus de myélinisation se produit tout au long de la vie.

Raffinement

Après la phase de croissance, le réseau neural est affiné afin de créer un système plus efficace. Seule environ la moitié des neurones produits au cours du développe-

ment survit pour fonctionner chez l'adulte. Des populations entières de neurones sont supprimées par apoptose, mort cellulaire programmée, induite dans ces cellules. L'apoptose est activée si un neurone perd la bataille engagée avec d'autres neurones pour recevoir des signaux chimiques de survie appelés facteurs trophiques. Ces facteurs sont produits en quantités limitées par les tissus cibles. Chaque type de facteur trophique favorise la survie d'un groupe précis de neurones. Par exemple, le NGF (pour « nerve growth factor », facteur de croissance d'origine neuronale) est important pour la survie des neurones sensoriels. Il a récemment été démontré que l'apoptose est maintenue à l'âge adulte et constamment inhibée. Sur la base de cette idée, des chercheurs ont constaté que les lésions ainsi que certaines maladies neurodégénératives conduisent à la mort de neurones non pas de façon directe, mais plutôt en activant les propres programmes de mort des cellules. Cette découverte - et son implication que la mort ne découle pas nécessairement d'un dommage préalable - a ouvert de nouvelles voies thérapeutiques.

Les cellules cérébrales commencent elles aussi par former un excès de connexions. Par exemple, chez les primates, les projections allant des deux yeux au cerveau se chevauchent initialement et se ségrèguent ensuite pour délimiter des territoires spécifiquement dévolus au traitement de l'information provenant d'un œil ou l'autre. En outre, au sein du cortex cérébral du jeune primate, les connexions entre les neurones sont plus nombreuses et deux fois plus denses que celles d'un primate adulte. La communication entre les neurones via des signaux chimiques et électriques est nécessaire afin d'éliminer les connexions. Les connexions qui sont actives et qui génèrent des courants électriques survivent, tandis que celles présentant une activité faible ou nulle sont perdues. Ainsi, les circuits du cerveau adulte sont formés, au moins en partie, en éliminant les connexions incorrectes pour ne conserver que les correctes.

Périodes critiques

Les gènes et l'environnement agissent de concert durant des fenêtres précoces et sensibles du développement cérébral pour former les circuits neuraux étant à la base du comportement. Bien que la majorité de la mort cellulaire neuronale se produise chez l'embryon, l'élimination des connexions survient en grande partie pendant des périodes critiques des premières phases de la vie post-natale. Pendant ces intervalles de temps, le système nerveux en développement doit nécessairement expérimenter certains contextes, émotionnels par exemple, et percevoir divers stimuli, sensoriels et moteurs, afin de parvenir correctement à maturation. De telles périodes sont caractérisées par un taux d'apprentissage élevé ainsi que des conséquences durables pour la connectivité neuronale. Après une période critique, les connexions diminuent en nombre et sont moins soumises au changement, mais celles qui demeurent sont plus fortes, plus fiables et plus précises. Ceci aboutit à une variété unique « de cartes » sensorielles,

motrices, ou cognitives qui reflètent au mieux notre monde. Il est important de noter qu'il existe de multiples périodes critiques, organisées séquentiellement, à mesure que les fonctions cérébrales individuelles sont établies. La dernière étape de la création d'un cerveau humain adulte, les lobes frontaux, dont la fonction inclut le jugement, la perception et le contrôle du mouvement, se poursuit pendant un peu plus d'une vingtaine d'années. Ainsi, même le cerveau d'un adolescent n'est pas encore complètement mature.

Une lésion ou la privation en stimuli environnementaux survenant lors d'étapes spécifiques de la vie postnatale peut radicalement restructurer le développement du circuit sous-jacent, qui devient de plus en plus difficile à corriger avec l'âge. Dans une expérience, un singe élevé de la naissance à 6 mois avec une paupière fermée perd de manière permanente la vision utile de cet œil du fait de la diminution de son utilisation. Ceci confère une signification cellulaire au proverbe « utilise-le ou perds-le ». La perte de vision est causée par la perte effective de connexions fonctionnelles entre cet œil et les neurones du cortex visuel. Cette découverte a conduit à traiter plus précocement et plus efficacement les troubles de la vue associés aux cataractes congénitales et au phénomène « d'œil paresseux » chez les enfants. De même, la mise en place d'implants cochléaires au cours de la petite enfance est la plus efficace pour la restauration de l'audition chez le patient sourd congénital. Le rétablissement cognitif suite à une privation sociale, une lésion cérébrale ou une attaque est également bien meilleur lorsqu'il survient tôt dans la vie. À l'inverse, les travaux de recherche suggèrent que des environnements enrichis, ou la stimulation, peuvent renforcer le développement cérébral, comme le révèlent les expériences conduites sur des animaux élevés dans un environnement enrichi en jouets. Leurs neurones ont plus de ramifications et ils présentent plus de connexions que chez des animaux isolés.

De nombreuses personnes ont observé que les enfants peuvent apprendre des langues ou développer une capacité musicale (l'oreille absolue) bien plus facilement que les adultes. Une activité intensifiée lors de la période critique peut cependant également contribuer à augmenter l'incidence de certains troubles de l'enfance, comme l'épilepsie. Heureusement, dans la mesure où l'activité cérébrale s'atténue, de nombreux types d'épilepsie disparaissent à l'âge adulte.

Plasticité

On appelle plasticité la capacité du cerveau à se modifier et à s'adapter aux conditions imposées par l'environnement. La plasticité elle-même n'est pas spécifique aux humains, mais le niveau de capacité d'adaptation de notre cerveau est l'attribut qui définit notre espèce. La plasticité peut être de deux types, « attendue de l'expérience » ou « dépendante de l'expérience ».

La plasticité « attendue de l'expérience » fait référence à l'intégration de stimuli environnementaux au sein de

schémas de développement normaux. Certaines expositions environnementales lors de phases de développement critiques limitées dans le temps ou sensibles sont essentielles pour une maturation correcte. Par exemple, les pinsons doivent entendre des chants adultes avant la maturation sexuelle pour apprendre à chanter avec un niveau de complexité approprié à l'espèce.

La communauté scientifique espère que les nouvelles découvertes concernant le développement cérébral mèneront à la fois à la conception de traitements pour les patients présentant des difficultés d'apprentissage, des lésions cérébrales ou des troubles neurodégénératifs, et aideront à comprendre le vieillissement. Si nous pouvons concevoir une façon de lever les freins qui limitent la plasticité adulte - pharmacologiquement ou via un « recâblage » du circuit - nous pourrions envisager de corriger des dégâts induits par des dérèglements des périodes critiques. En comprenant les fonctions normales du cerveau à chaque étape de développement, les chercheurs espèrent développer des thérapies pour différents troubles cérébraux mieux adaptés à l'âge des patients.

Ce chapitre a traité des mécanismes grâce auxquels les cellules se différencient et acquièrent la capacité d'exécuter des fonctions spécifiques, comme la vision et l'audition. Ces dernières ne sont que deux des sens sur lesquels nous comptons pour apprendre du monde. Le goût, l'odorat et le toucher fournissent également des informations clés. Par le biais de systèmes et de réseaux complexes, le cerveau et le système nerveux travaillent ensemble afin de traiter ces stimuli sensoriels. Les chapitres suivants décrivent comment ces systèmes marchent et se complètent l'un l'autre.

Traduction : Valérie Castellani, Céline Delloye, Université Lyon 1