

**Colloque annuel interdisciplinaire du 15-16 octobre 2002 au Collège de France
Gènes et Culture (Enveloppe génétique et variabilité culturelle)
Publié aux Éditions Odile Jacob; Paris; 2003. pp 93-115.**

Jean-Pierre Bourgeois. Laboratoire «Récepteur et Cognition». Département de neuroscience. Institut Pasteur. 25 rue du Dr. Roux. 75724 Paris cedex 15. France. Téléphone : 01 45 68 88 08. téléfax : 01 45 68 88 36. courriel : jpbourg@pasteur.fr

Titre de la version finale envoyée à l'éditeur:

**Le développement de la connectivité cérébrale:
étape ultime de l'individuation ?**

Le cortex cérébral de *Homo sapiens sapiens*, est le récepteur, le producteur, et le support matériel des représentations culturelles. En regard d'un environnement culturel en perpétuel remaniement le neurobiologiste découvre un cortex cérébral singulièrement plastique. Les nouvelles techniques révèlent que les réseaux neuro-synaptiques sont en permanence le siège de régulations d'expressions géniques et d'ajustements fonctionnels et micro-anatomiques, très rapides et très nombreux. L'identification des relations causales entre les représentations culturelles et les gènes qui construisent le cortex cérébral n'est plus hors de portée.

Dans un chapitre précédent Guillaume Balavoine a rappelé comment des réseaux d'expressions de gènes de développement établissent le plan du corps, la formation des divers compartiments du système nerveux dont les territoires du cortex cérébral. Ces réseaux d'expressions de gènes sont traduits en des réseaux d'expressions de protéines régulatrices, d'enzymes, et de protéines de structure. Ces réseaux de protéines contrôlent à leur tour la genèse et la différenciation des cellules neuronales, leurs multiples interactions, et leurs assemblages en réseaux neuro-synaptiques. Nous savons maintenant que ces divers niveaux fonctionnels interagissent très dynamiquement tout au long de la vie de l'individu. Le cortex cérébral est le produit d'une histoire évolutive de l'espèce et de l'histoire développementale de chaque individu. Deux histoires brièvement esquissées ici.

1. L'évolution biologique produit le cortex cérébral qui produit la culture

La fin du Carbonifère, avec le début du Permien, est une ère de grande diversification des espèces reptiliennes. Diverses hypothèses s'accordent sur l'idée que, il y a environ 280 millions d'années, chez certains reptiles de la lignée synapsidienne (appelée aussi lignée des «reptiles mammaliens»), serait apparue une expansion des territoires télencéphaliques exprimant des combinaisons nouvelles de gènes «dorsalisants». Cette ébauche d'un nouveau tissu neuronal s'organisera peu à peu en 6 couches cellulaires égales, l'isocortex (communément appelé neocortex), qui constituera plus tard le tissu cérébral spécifique des mammifères. Selon l'hypothèse de John Allman (Caltech) l'avantage sélectif fourni chez les reptiles synapsidés par l'endothermie puis l'homéothermie, la placentation, et la lactation chez les mammifères qui apparurent ensuite, avait un coût: celui d'une demande énergétique beaucoup plus importante. La co-évolution du cortex cérébral chez ces reptiles et leurs descendants mammaliens, en améliorant les capacités sensori-motrices et cognitives, aurait alors permis de meilleurs approvisionnements énergétiques. Toujours dans cette hypothèse, ces premiers réseaux isocorticaux mémorisèrent plus efficacement les représentations des interactions de l'individu avec son environnement. La stabilité métabolique assurée par l'homéothermie, permettant d'échapper aux contraintes physiques immédiates de l'environnement, fut peut-être accompagnée par une stabilité perceptuelle et cognitive face aux sollicitations immédiates et constantes de cet environnement.

Les moulages internes des boîtes crâniennes fossiles des «reptiles-mammaliens» et des mammifères montrent que la taille des cerveaux est restée relativement petite, avec peu d'isocortex, jusqu'à l'apparition des premiers primates il y a 70 millions d'années (fin du Crétacé). A partir de cette époque, la surface totale du cortex cérébral augmente avec le nombre total des aires corticales (21 aires chez le rat, 40 chez le chat, 72 chez le singe macaque, et peut-être 200 chez l'homme). Les aires sensorielles ou motrices se multiplient, se séparent, se spécialisent. Par exemple, on distingue 4 à 6 aires visuelles chez le rat, 12 à 17 chez le chat, une vingtaine chez le macaque, et peut-être une cinquantaine chez l'homme. Les fonctions cognitives s'affinent en suivant les mêmes mécanismes biologiques. De nouvelles couches corticales apparaissent et se différencient. Dans certaines de ces couches des modules anatomiques et fonctionnels se spécialisent pour traiter séparément les nombreux paramètres extraits de l'environnement. Le nombre total des neurones devient immense. Ils se diversifient morphologiquement, physiologiquement, et pharmacologiquement, à un point tel qu'il devient parfois difficile de les classer en catégories bien définies. De nouveaux types de neurones apparaissent même dans le cortex cingulaire des hominoïdes. La variabilité inter-individuelle augmente aussi.

Pendant ces millions d'années d'évolution du cortex cérébral, des variations internes au génome produisirent continuellement de nouvelles configurations neuro-synaptiques. Les performances de ces réseaux furent constamment validées ou sanctionnées par leur efficacité fonctionnelle pendant leur développement et lors des interactions de l'individu adulte avec le monde environnant. L'amélioration des capacités représentationnelles et mnésiques du cortex cérébral, pour les lieux où se trouvent les sources de nourriture et les abris, ont conféré aux mammifères des avantages sélectifs qui n'ont pas cessé de jouer jusqu'à la production du cortex des primates non-humains et humains. Ces représentations se sont alors déployées jusqu'à la production culturelle et la symbolisation humaines. Dans une position strictement matérialiste il devient alors fascinant de décrire le développement des supports neuro-synaptiques de telles capacités.

2. Développement de la connectivité dans le cortex cérébral.

Dans un même organisme toutes les cellules possèdent exactement les mêmes gènes, mais les neurones se distinguent des autres cellules par un certain nombre de caractéristiques. Leur surface cellulaire totale peut être jusqu'à 100 000 fois plus grande que celle d'un lymphocyte. Les géométries de leurs arbres axonaux et dendritiques sont extrêmement riches et diversifiées. Dans 1 mm³ de cortex cérébral de souris adulte Schüz et Braitenberg (Université de Tübingen) ont dénombré environ 90 000 cellules neuronales, 456 mètres de fibres dendritiques, et 4,1 km de fibres axonales, et dans ce même volume ces fibres forment entre elles 300 à 900 millions de contacts synaptiques, selon l'âge. Des valeurs similaires sont observées dans le cortex des primates. Le passage de l'oeuf fécondé, cellule unique, à cette population immense de neurones organisés en réseaux neuro-synaptiques du cortex cérébral comprend trois étapes majeures:

1) Les Neurogénèses (neuronas=νευρονος) productions, positionnements, et différenciations des neurones), chez les primates, ont lieu pendant la première moitié de la gestation. Les cellules neuroépithéliales situées dans la zone germinative qui borde les ventricules du télencéphale se multiplient exponentiellement par des mitoses symétriques. Certaines mitoses en devenant asymétriques génèrent les neuroblastes qui sortent alors du cycle mitotique. A partir de cet instant, ces neuroblastes vont migrer vers la surface du télencéphale où ils vont

prendre leur position finale dans le cortex cérébral et se différencier en neurones. Le début de la neurogenèse a lieu à un âge post-conceptionnel contrôlé génétiquement: à 11 jours de vie embryonnaire chez la souris, 40 chez le macaque et 43 chez l'homme. Des gènes contrôlent le début des mitoses asymétriques productrices de neuroblastes. D'autres gènes contrôlent la durée des neurogenèses en régulant le nombre de ces mitoses (11 cycles mitotiques chez la souris, 18 chez le macaque, et peut-être 28 chez l'homme). D'autres classes de gènes (les caspases par exemple) contrôlent la mort neuronale, et d'autres gènes encore (Bcl2) contrôlent leur survie. Ces cinétiques de neurogenèses et de morts neuronales sont modifiables expérimentalement et l'évolution a certainement utilisé cette plasticité précoce. Toutes ces différences sont aussi à l'origine de l'accroissement de la surface totale du manteau cortical au cours de l'évolution.

2) Les Hodogenèses (du grec ὁδοσ=οδος, route ou voie) commencent aussi très tôt dans la vie fœtale des primates. Les neuroblastes migrant encore vers leur position finale dans le cortex embryonnaire forment déjà des prolongements axonaux qui naviguent eux-mêmes vers leurs cibles. Des gènes, activés à certains moments, et dans certains territoires, orientent la navigation de ces axones vers leurs cibles qui peuvent être d'autres aires corticales, des noyaux sous-corticaux, ou la moelle épinière. C'est ainsi que se forment les grandes voies de communications axonales inter-hémisphériques (callosales), et intra-hémisphériques (associationnelles) entre les diverses aires corticales. Chez les primates, ces grandes voies sont, pour l'essentiel, en place avant la naissance. Lorsque les neurones atteignent leur position finale dans le cortex cérébral, leurs branches axonales et dendritiques se développent, sous le contrôle de nombreux gènes; par exemple le gène *hamlet* contrôle la présence ou l'absence des branches dendritiques sur un neurone particulier, «to branch or not to branch?». Les diverses aires corticales sont individualisées et leurs cartes topographiques sont établies pendant cette phase. Chez un macaque la topographie d'une aire visuelle primaire sera différente de celle d'une aire somatosensorielle primaire. Entre un macaque et un rat les aires somatosensorielles seront aussi organisées différemment. Toutes ces cartes corticales sont déterminées génétiquement, mais on peut modifier expérimentalement leur taille et leur organisation au début du développement. La surface et les contours de ces aires corticales présentent une très grande variabilité inter-individuelle. L'évolution est aussi à l'œuvre pendant cette étape importante et précoce des hodogenèses.

3) Les synaptogenèses (du grec συναπτειν=συναψη ensemble, ou synapsis=συναψη ?) vont finaliser la maturation du cortex cérébral en affinant les circuits neuronaux. Chaque contact synaptique entre deux neurones est une structure subcellulaire de 0,1 à 0,6 micromètre de diamètre, constituée de milliers de molécules très diverses organisées en assemblages stables morphologiquement (peut-être pendant des mois ou des années selon les types de synapses) mais pouvant réagir très dynamiquement dans des temps courts (de l'ordre de la milliseconde). Chaque contact synaptique constitue un point d'articulation crucial entre deux ensembles de contraintes. D'une part, les contraintes liées aux mécanismes intra-cellulaires, contrôlés génétiquement, et sélectionnés au cours de la très longue évolution des cellules neuronales. D'autre part, les contraintes fonctionnelles liées à l'activité évoquée circulant à tout moment dans les réseaux neurono-synaptiques. Cette activité évoquée représente les stimuli du monde extérieur au cortex cérébral (ce qui inclut les mondes extra- et intra-corporels) pendant toute la vie. Les synapses ne couvrent qu'un très faible pourcentage de la surface cellulaire totale des neurones du cortex cérébral adulte; mais leur distribution topologique tri-dimensionnelle, ce que l'on nomme la synptoarchitectonie, n'est pas probabilistique. James Kozloski (Université Columbia) a montré que les circuits neurono-synaptiques du cortex cérébral sont organisés spécifiquement entre eux avec une grande

précision. Cette organisation géométrique confère au cortex cérébral ses aptitudes nombreuses et variées à extraire ou à fusionner les signaux circulant dans ses réseaux. La densité des synapses présente aussi une grande variabilité inter-individuelle. Les synaptogenèses, support matériel de l'individualisation, sont décrites plus en détail ci-dessous.

3. Les synaptogenèses débutent précocément, durent longtemps, et sont complexes

Le cortex cérébral du singe macaque est utilisé comme modèle animal expérimental du cortex cérébral humain. Les études quantitatives effectuées avec l'équipe de Pasko Rakic et Patricia S. Goldman-Rakic (Université de Yale) montrent que la cinétique de la synaptogenèse dans le cortex cérébral comporte au moins 5 phases bien distinctes :

Les phases 1 et 2 de cette synaptogenèse ont lieu très précocément dans divers compartiments du protocortex embryonnaire. Les toutes premières synapses sont observables dès 40-50 jours après la conception chez le macaque dont la gestation dure 165 jours. Ce cortex cérébral fœtal ne reçoit pas encore de signaux venant du monde extérieur, mais produit déjà spontanément de l'activité physiologique. Cette activité spontanée, propagée et transmise de neurone à neurone via les premières synapses formées, participe à la formation des réseaux neurono-synaptiques.

La phase 3, dans le cortex du singe macaque, commence deux mois avant la naissance, et se termine deux mois après. C'est une phase de production rapide des contacts synaptiques: 400 000 synapses apparaissent à chaque seconde dans l'ensemble du manteau cortical du singe macaque, et vraisemblablement des millions par seconde dans le cortex humain. Ces nombres impressionnants ne représentent en fait qu'une petite fraction des événements extrêmement dynamiques qui accompagnent la formation des synapses. Les toutes premières branches axonales et dendritiques explorent constamment leur environnement tissulaire en y envoyant de fins prolongements cellulaires. Ces *filopodia*, riches en actine et très mobiles, peuvent s'allonger jusqu'à 1 micromètre de leur branche porteuse, se «palper» entre eux, puis se rétracter, en quelques minutes. Le nombre de ces filopodia et leur mobilité augmentent pendant les périodes de synaptogenèses intenses. Les *filopodia* forment parfois des proto-synapses qui peuvent disparaître rapidement ou se différencier en synapses complètes et plus stables anatomiquement, qui elles-mêmes pourront persister ou disparaître ultérieurement. L'activité évoquée se superpose maintenant à l'activité spontanée déjà présente. Les cartes topographiques des divers territoires du cortex cérébral sont affinées pendant cette phase.

La phase 4 est une phase «en plateau» pendant laquelle la densité moyenne des synapses dans le tissu cortical est maintenue à sa valeur maximale, 900 millions de synapses par mm³ de cortex cérébral, jusqu'à la puberté. Comme dans la phase 3 on observe une production abondante de *filopodia* et de synapses en réarrangements rapides. Pendant ces deux phases 3 et 4, l'individu primate effectue ses apprentissages sensoriels, moteurs, et cognitifs. Il apprend aussi les règles sociales et l'organisation hiérarchique au sein de son groupe, savoirs essentiels pour le reste de sa vie. Et puis pendant la puberté, 40 % des synapses disparaissent. Ce phénomène ressemble à une «sanction hormonale», mais les mécanismes biologiques de cette perte massive de synapses pendant la puberté n'ont pas encore été identifiés à ce jour. La puberté est une transition difficile accompagnée d'une perte définitive de certaines capacités d'apprentissages.

La phase 5 est une phase stationnaire qui se prolonge pendant toute la vie adulte. La densité moyenne des synapses ne décroît plus significativement jusqu'à la sénescence quand finalement une perte massive de synapses est observée.

Ces cinq phases de synaptogenèses sont observées au même moment dans les autres aires corticales, suggérant l'existence de mécanismes régulateurs identiques et communs à l'ensemble du manteau cortical. Des études similaires ont été effectuées aussi dans le cortex cérébral humain. Les observations sont partielles et réalisées sur des tissus post-mortem, mais on retrouve cependant une cinétique globale identique. Chez l'homme la synaptogenèse débute encore plus tôt dans la vie embryonnaire, et présente une plus grande extension dans le temps. La phase 1 commencerait vers 6-8 semaines de vie embryonnaire (Laroche; Zecevic); la phase 2 commencerait vers 12-17 semaines (Zecevic); la phase 3 commencerait vers la moitié de la gestation (20-24 semaines) et se terminerait vers 2-3 ans (Huttenlocher); la phase 4 en plateau se termine pendant la puberté (Abholkar et Huttenlocher); la phase 5 ici aussi est une longue période stationnaire jusqu'à la sénescence. Ces observations ont été corroborées par d'autres méthodes comme l'imagerie cérébrale tomographique par caméra à positons (Chugani). L'ensemble des méthodes utilisées révèlent ici encore l'existence de variabilités inter-individuelles importantes.

L'observation de ces mêmes cinq phases de synaptogenèses dans le cortex cérébral de tous les mammifères étudiés à ce jour suggère que cette cinétique globale est contrôlée par des mécanismes génétiques très conservés pendant l'évolution.

4. Vagues de synaptogenèses

La cinétique complexe décrite ci-dessus est, en fait, une courbe-enveloppe qui recouvre de nombreuses vagues de synaptogenèses. Ces vagues se distinguent par leur succession dans le temps, et dans l'espace des divers compartiments du tissu cortical. Elles coïncident avec les maturations successives des nombreuses fonctions corticales. Dans le cortex visuel primaire foetal du singe macaque des vagues de synaptogenèses apparaissent d'abord dans le protocortex puis quelques semaines plus tard dans la plaque corticale. Dans chaque compartiment la première vague de synapses apparaît d'abord sur les branches dendritiques, puis une seconde vague apparaît ensuite sur les épines dendritiques. Certaines vagues se distinguent aussi par leurs vitesses ou leurs durées: pic rapide et bref dans la couche corticale IVC (coïncidant avec la période de maturation pour la dominance oculaire, la sélectivité d'orientation, etc..), plateau prolongé dans la couche III (coïncidant avec la période de maturation pour la sensibilité au contraste, la binocularité, l'hyperacuité visuelle, etc..). Dans la couche III du cortex préfrontal du singe macaque les épines dendritiques, les synapses inhibitrices des neurones «en chandelier», et les varicosités dopaminergiques, apparaissent aussi en vagues successives (David Lewis). Callaway et Katz décrivent une redistribution des afférences axonales horizontales d'une position proximale vers une localisation plus distale sur les dendrites des neurones de la couche corticale III, au cours du développement post-natal du cortex visuel primaire du chat. Dans le cortex visuel primaire du cerveau humain Burkhalter montre que les circuits neuronaux organisés verticalement, (impliqués dans le traitement des signaux en chaque point des champs récepteurs), se développent pendant le dernier tiers de la gestation. Par contre, les circuits neuronaux organisés horizontalement, (impliqués dans le traitement des signaux de contexte), se développent durant la première année postnatale.

5. Existe-t-il des structures neuronales et des fonctions corticales innées ?

A la naissance, le tissu cortical est-il encore vierge de toute compétence, attendant d'être entièrement structuré par l'environnement et la culture via des mécanismes instructionnistes ? Le cortex cérébral des enfants est-il vide de capacités comme le suggérait Henri Michaux ?

(«Passages»): *«Regards de l'enfance, si particuliers, riches de ne pas encore savoir, riches d'étendues, de désert, grands de nescience, comme un fleuve qui coule, regards qui ne sont pas encore liés, denses de tout ce qui leur échappe, étoffés par l'encore indéchiffré»*. Cela ne semble pas être totalement le cas. Dans le cortex des primates il y a, dès la naissance, des réseaux neuro-synaptiques déjà très organisés et des capacités fonctionnelles très élaborées. Chez les primates les aires corticales sont établies pendant la vie fœtale. Horton et Hocking montrent que dans le cortex visuel primaire du singe macaque la carte topographique, organisée en colonnes de dominance oculaire, est déjà établie à la naissance, et cette organisation ne requiert aucune expérience visuelle. Dans le cortex temporal de la même espèce, dans les premières semaines post-natales Rodman parvient à enregistrer électrophysiologiquement des neurones présentant déjà des propriétés physiologiques spécifiques pour la reconnaissance des visages, et ces champs récepteurs sont presque matures.

Dans le cerveau humain certaines capacités apparaissent très précocément. Jean-Pierre Lecanuet a montré que le fœtus est capable de reconnaître la voix maternelle avant la naissance. Scania de Schonen observe que le nouveau-né acquiert rapidement la capacité de reconnaissance des visages. Bénédicte de Boysson-Bardies, dans l'un des chapitres suivants nous montre comment dès 4,5 mois le bébé peut percevoir des différences linguistiques. Le babillage apparaît chez le bébé à 7 mois et devient très rapidement «coloré» par la culture familiale vers le 10ème mois. Les bébés humains ont des capacités innées à apprendre vite, à catégoriser les objets du monde, et à symboliser.

Deux hypothèses sont considérées. Dans la première, ces capacités innées sont servies par des réseaux neuro-synaptiques totalement déterminés génétiquement et prêts à fonctionner dès la naissance. Dans la seconde, la longue évolution des performances des réseaux neuro-synaptiques a validé la mise en place de «biais synaptoarchitectoniques» en faveur des capacités précoces d'apprentissages. Ces capacités sont affinées dès les premières interactions avec l'environnement via des processus sélectifs au niveau des contacts synaptiques (Jean-Pierre Changeux). Leur analyse génétique et physiologique sera longue car nous savons aujourd'hui que beaucoup de gènes participent à l'élaboration d'une seule fonction, et qu'un seul gène peut être impliqué dans plusieurs fonctions distinctes.

6. Les premières phases des synaptogenèses sont très robustes

Diverses conditions expérimentales (mutations spontanées ou conditionnelles, transgénèses) ou neuropathologiques (prématures, anophthalmies d'origines congénitales, toxiques, ou chirurgicales, malformations en «double cortex», etc.), révèlent la très grande robustesse des trois premières étapes de la synaptogenèse. Les contacts synaptiques se forment normalement dans ces tissus corticaux modifiés. Récemment Südhof et son équipe ont obtenu des souris portant la mutation nulle pour la protéine pré-synaptique Munc18-1 associée à la libération vésiculaire des neurotransmetteurs. Chez ces mutants il n'y a plus aucune transmission synaptique, mais les premiers contacts synaptiques se forment tout de même. L'ensemble des observations suggèrent que les mécanismes déclenchant ces premières vagues de synaptogenèses sont intrinsèques au tissu cortical et sont communs à l'ensemble du manteau cortical. La formation initiale des circuits neuro-synaptiques est contrôlée par des ensembles d'interactions inter-cellulaires via des molécules de surfaces, des facteurs trophiques, des neurotransmetteurs, des neuromodulateurs, et l'activité spontanée.

7. Génétique des synaptogenèses

La génétique des synaptogenèses ne fait que commencer. Les premiers gènes impliqués dans la différenciation des divers compartiments des contacts synaptiques ont été identifiés ces dernières années. Ils codent pour des molécules synaptiques de toutes natures, solubles ou transmembranaires, extra- ou intra-cellulaires, diffusibles ou fixes, etc.. Pour n'en citer que quelques exemples: La Neuritine, produit du gène *cpg15*, participe à l'élongation rapide des neurites (Hollis Cline). Le gène *Wnt-7a* produit une glycoprotéine sécrétée par les neurones granulaires du cervelet des mammifères, qui diffuse et déclenche la transformation du cône de croissance axonale des fibres myélinisées en un bouton pré-synaptique complètement constitué (Patricia Salinas). La neuroligine est une protéine post-synaptique transmembranaire dont le récepteur présynaptique est la β -Neuréxine. La liaison de l'une sur l'autre enclenche les différenciations morphologiques et physiologiques des structures cellulaires pré-synaptiques (Serafini). Des mutations sur ces gènes sont trouvées associées à certaines psychoses. Des mutations sur la neuroligine sont associées à certains autismes (Thomas Bourgeron), et des mutations sur la synapsine II sont associées à certaines schizophrénies (Pat Levitt). Des mutations géniques sur ces protéines synaptiques entraîneraient des réponses inadaptées de certains circuits neuro-synaptiques à l'environnement, au cours du développement, se traduisant par une désorganisation de la synaptoarchitectonie dans les aires corticales préfrontales et cingulaires.

De nombreuses questions restent posées. Des gènes sont-ils impliqués dans le déclenchement initial des différentes synaptogenèses ? Existe-t-il un groupe de gènes spécifiques et indépendantes pour chaque vague de synaptogenèse ? Ou bien s'agit-il d'événements épigénétiques ? Existe-t-il des relations causales entre les vagues successives de synaptogenèses ? En cette année 2003, les séquençages des génomes permettent d'estimer à environ 1000 le nombre des gènes de développement chez la drosophile, et plus de 8000 chez les mammifères. Ouvrir ou fermer ces nombreux gènes dans les cellules appropriées, et au bon moment au cours du développement, devient le problème crucial. La dépense d'énergie, le gaspillage de cellules ou de temps, sont moins importants que la fiabilité des combinaisons successives de gènes, et surtout la fiabilité fonctionnelle de l'individu qui en résulte. Ce principe s'applique aux synaptogenèses comme à toutes les autres étapes du développement cérébral. Les nombreux phénomènes de redondances transitoires observés dans les quantités de neurones, les branches axonales, les branches dendritiques, les synapses, assurent la robustesse du développement. Elles permettent aussi l'évolution des réseaux neuro-synaptiques. Combinées avec des variations chronologiques dans le développement (par exemple des hétérochronies), elles font apparaître des territoires corticaux nouveaux et de nouvelles combinaisons connexionnelles. Le cortex cérébral humain est le produit de ces nombreuses variations histologiques dont la stabilité est validée ou sanctionnée par leurs performances. Ces redondances permettent aussi la plasticité des réseaux neuro-synaptiques décrite ci-dessous.

8. Plasticité des réseaux neuro-synaptiques

La plasticité est l'aptitude de toute cellule à produire des changements structuraux et fonctionnels en réponse à des stimuli extérieurs, sans que les gènes en contrôlent tous les détails. De la plasticité synaptique existe dès le début de la synaptogenèse, indépendamment du milieu environnant, puis elle devient progressivement sensible aussi à des stimuli venant du monde extérieur au cortex cérébral. Il existe de très nombreux exemples de plasticités.

Un très grand nombre d'expériences parfois «rudes» pour les réseaux neuro-synaptiques se sont employées à en caractériser les diverses formes. Au niveau moléculaire la plasticité se manifeste par des transports locaux des molécules, des synthèses locales, des modifications chimiques (phosphorylations-déphosphorylations), des assemblages-désassemblages, etc.. Au niveau morphologique la plasticité se manifeste par des productions ou des rétractions de branches axonales et dendritiques, la formation (synaptogenèse) ou l'élimination (synaptose) de synapses, le remodelage microanatomique des épines dendritiques, ou la redistribution topologique des contacts synaptiques. Des expériences récentes sur des rongeurs montrent que la synptoarchitectonie corticale peut être modifiée par des perturbations plus «douces» du monde extérieur dès la naissance, et peut-être même avant. Par exemple, la richesse connexionnelle de certains circuits neuro-synaptiques chez l'adulte semble être proportionnelle à l'abondance des soins maternels prodigués aux nouveaux-nés (Diorio). Des déprivations maternelles expérimentales précoces, entraînent des réorganisations synptoarchitectoniques fines dans le cortex cingulaire antérieur, et ces altérations persistent chez l'adulte (Helmeke).

9. Génétique des périodes critiques du développement du cortex cérébral

Une période critique est une fenêtre temporelle pendant laquelle la plasticité d'un réseau neuro-synaptique est maximale. Les périodes critiques ont lieu à différents moments du développement pour différents réseaux: dans le système visuel, elles ont lieu d'abord dans le corps genouillé latéral (le relai thalamique), puis dans la couche granulaire IV du cortex, et ensuite dans la couche supra-granulaire III, etc..

L'organisation topographique du cortex visuel primaire en colonnes de dominance oculaire (d.o.) constitue l'un des modèles expérimentaux classiques pour l'étude génétique des périodes critiques. De nombreux mécanismes, génétiques et épigénétiques, ouvrent et ferment les périodes critiques. Par exemple divers facteurs trophiques sont directement et causalement associés aux périodes critiques. La libération de l'un d'eux, le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), par un neurone post-synaptique est proportionnelle à l'activité évoquée venant du neurone pré-synaptique, et cet effet est maximal pendant la période critique de formation des colonnes de d.o. La capture du BDNF par les terminaisons présynaptiques augmente leur nombre ou leur stabilité. Cette liaison de BDNF aux récepteurs présynaptiques contrôle, via certaines voies de signalisations intra-cellulaires, la transcription de gènes par le biais de facteurs de type CREB (cAMP Regulated Elements Binding proteins). Une déprivation monoculaire entraîne une activation de l'expression de gènes sous contrôle de CRE, et cet effet existe seulement pendant la période critique de formation des colonnes de d.o. Autre exemple, l'expression de la protéine produite par le gène *cpg15* (candidate plasticity gene 15) au niveau de l'arbre axonal pendant sa croissance rapide, est augmentée par l'activité évoquée circulant dans les voies visuelles. Cette régulation est maximale pendant les périodes critiques de formation des colonnes de d.o. (Hollis Cline). Autre exemple encore, et toujours dans le système visuel, les expressions des protéines transmembranaires du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I (CMH classe I) et de leur récepteurs (sous-unité CD3 \square) sont activées par l'activité évoquée (Carla Shatz). Cette sensibilité est maximale pendant les périodes critiques de développement des circuits neuro-synaptiques qui les expriment. Chez les souris portant des mutations nulles pour ces protéines il y a défaut d'élagage des axones. Les synapses se forment quand même mais présentent une microphysiologie perturbée. Divers types de récepteurs pharmacologiques apparaissent aussi à différents moments du développement, associés à certaines périodes critiques. Par exemple, dans les synapses excitatrices le remplacement de la sous-unité

NMDAR-2B (courants synaptiques prolongés) par la sous-unité NMDAR-2A (courants courts) coïncide avec la fermeture des périodes critiques pour les déprivations sensorielles dans les aires corticales somato-sensorielle, auditive, et visuelle. L'inhibition synaptique GABAergique participe aussi à la régulation de la plasticité du système visuel en ouvrant et en fermant certaines périodes critiques. Le cortex visuel de souris portant la mutation nulle pour la GAD65, l'enzyme de synthèse du neuromédiateur, est insensible aux déprivations monoculaires. La plasticité est restaurée par le diazepam, un agoniste du récepteur GABA_A.

Au niveau de chaque contact synaptique s'établit un équilibre fonctionnel très précis entre les signaux antérogrades (les potentiels d'action; les neurotransmetteurs) et les signaux rétrogrades (les facteurs trophiques). Mike Stryker (UC San Francisco) a montré que toute altération fine de cet équilibre dans un sens ou l'autre mène à une élongation ou une rétraction des branches axonales et dendritiques. La sensibilité de cet équilibre est maximale pendant une période critique. Le thème de ce colloque trouve peut-être ici son point d'articulation entre gènes et culture: le contact synaptique comme point d'articulation entre l'activité évoquée circulant dans les réseaux neuro-synaptiques (les représentations de l'environnement et des éléments culturels), et les régulations des expressions des gènes dans les neurones.

10. Il y a encore de la synaptogenèse chez l'adulte

Adultes soyez rassurés, il y a encore de la plasticité dans votre cerveau ! Elle se manifeste à plusieurs niveaux d'organisation.

1) L'activité physiologique évoquée active rapidement l'expression en cascade de nombreux gènes dans les neurones stimulés (Serge Laroche; Graham Knott). De nombreuses modifications postranscriptionnelles des ARN messagers ont lieu aussi.

2) Le niveau fonctionnel des synapses peut aussi être modifié chez l'adulte. Divers modes expérimentaux de stimulation des réseaux neuro-synaptiques produisent des altérations se traduisant soit par une augmentation (potentiation à long terme) soit par une diminution (dépression à long terme) de l'efficacité de la transmission synaptique. L'hypothèse actuelle est que ces altérations microphysiologiques matérialiseraient les traces mnésiques laissées par l'activité évoquée. Ces altérations entraînent aussi des réarrangements des complexes moléculaires synaptiques, qui peuvent avoir parfois comme conséquence l'apparition de nouvelles épines dendritiques sur les neurones. Dans cette hypothèse la potentiation à long terme induirait une synaptogenèse, et la dépression à long terme induirait une synaptose (Greenough et Bailey). Mais ces effets morphologiques observés *in vitro* sont souvent des artefacts résultant de l'extraction des neurones de leur environnement normal. On connaît la très grande sensibilité morphologique des épines dendritiques aux conditions fonctionnelles et expérimentales. Différentes conditions expérimentales *in vitro* produisent des effets différents sur la densité des synapses et leurs proportions (Kristen Harris). L'hyperactivité comme l'inactivité synaptique stimulent la formation de nouvelles épines dendritiques (Lee et Sheng).

3) Quelques rares expériences effectuées *in vivo* montrent que de la synaptogenèse peut encore avoir lieu dans le cortex de l'adulte. L'augmentation du comportement exploratoire de rats adultes placés dans un environnement enrichi est accompagnée d'un accroissement de la densité moyenne des synapses dans leur cortex moteur primaire (Williams Greenough). Dans des expériences similaires, Yuri Geinisman décrit de simples modifications morphologiques des synapses. Chez un rongeur adulte, la stimulation intense d'une seule vibrisse entraîne une activation immédiate et en cascade d'une multitude de gènes, suivie d'une synaptogenèse transitoire dans le territoire correspondant du cortex somatosensoriel primaire (Knott). Pour réconcilier des ensembles d'observations apparemment contradictoires, j'ai récemment proposé que des périodes transitoires de plasticité, sortes de brèves phases 4 de

synaptogénèses dans la phase 5, seraient induites lors d'apprentissages nouveaux, chez l'adulte. Ces phases transitoires permettraient une réorganisation locale de la synptoarchitectonie en réactivant des processus sélectionnistes. L'activation des synapses les rajeunirait !

11. Le cortex cérébral est essentiellement connecté sur lui-même

Pour illustrer simplement ce fait j'emprunte les données quantitatives obtenues dans le système visuel du singe macaque par Rob Williams (communication personnelle). Dans une rétine, 1,2 million de neurones ganglionnaires innervent 1,4 million de neurones situés dans le corps genouillé latéral, le relai thalamique vers le cortex visuel primaire du même hémisphère. Ce 1,4 million de neurones thalamiques innerve 85 millions de neurones de la couche granulaire IV dans un cortex visuel primaire du même hémisphère. Ces afférences thalamiques, qui propagent tous les stimuli visuels vers le cortex, ne forment que 1 à 8 % des synapses locales dans cette seule couche IV. Lorsque l'on ajoute les 215 millions de neurones situés dans les couches supra- et infra-granulaires, on conçoit aisément que ces synapses représentent alors un pourcentage encore plus faible du nombre total de synapses dans cette seule aire visuelle primaire. Ce pourcentage devient infinitésimal quand on ajoute toutes les aires corticales d'association (cortex préfrontal, cingulaire, temporal, pariétal, etc.), servant les fonctions cognitives de haut niveau d'intégration, et dont le nombre et la surface augmentent significativement au cours de l'évolution. Dans ces aires corticales les couches supra-granulaires sont impliquées majoritairement dans les connexions cortico-corticales associationnelles et callosales, support des activités de mémorisation à long terme, de représentations, et d'associations.

Harry Jerison (Université de New York), souligne que dans la savanne africaine des primates et des premiers hominoïdés, l'environnement n'est pas plus compliqué pour eux que pour les antilopes du voisinage. Par contre, ce qui est déjà beaucoup plus riche pour eux c'est la structure et les règles du groupe social auquel ils appartiennent. Robin Dunbar (Université de Liverpool) a récemment constaté la présence d'une corrélation positive entre la taille du cortex cérébral et la taille du groupe social pour diverses espèces de primates. Dans cette perspective la fonction dominante d'un cortex cérébral essentiellement connecté sur lui-même serait de *se* représenter *son* environnement socio-culturel, avec *sa* propre histoire des représentations. Une perspective qui devrait réconcilier cognitivistes et psychanalystes. A chaque génération, les gènes construisent un cortex cérébral qui se développe au sein d'un groupe social dont il intègre puis «représente» les éléments culturels. De nombreuses combinaisons de représentations se forment dans les circuits neuro-synaptiques pouvant parfois constituer des associations originales produisant de nouveaux éléments culturels. Dans les meilleurs cas ces nouveaux éléments culturels sont explicités, transmis et ajoutés à l'environnement culturel. De nouveaux cortex cérébraux propageront à leur tour, ou pas, ces nouveaux éléments culturels.

Quelles pressions de sélection s'exercent aujourd'hui sur le cortex cérébral de *Homo sapiens sapiens* ? Comment évoluera ce cortex cérébral hyperactif dans un corps immobilisé dans les embouteillages, devant les écrans des ordinateurs ou de télévision, ou pressé dans les métros et les rues des grandes cités, agressé par des événements qu'il ne maîtrise plus individuellement ?

12. Évolution de la synaptogénèse: Hypothèse de l'Épigénèse Hétérochronique (HÉH)

L'évolution du cortex cérébral ne suit pas une *scala natura*, mais il est permis de comparer les cinétiques des synaptogenèses dans des cortex cérébraux de tailles nettement différentes chez diverses espèces. La gestation dure 21 jours chez le rat, 65 chez le chat, 165 chez le macaque, et 280 jours chez l'homme. La phase rapide de la synaptogenèse (i.e. la phase 3) commence 2 jours après la naissance chez le rat, et 9 jours chez le chat, mais 2 mois avant la naissance chez le singe macaque, et environ 4,5 mois avant la naissance chez l'homme. De ce fait le début de la phase rapide de la synaptogenèse (phase 3), qui est un événement post-natal chez le rat et le chat, devient un événement pré-natal très précoce chez les primates (Hétérochronie). Par rapport à cette phase 3, la naissance devient un épiphénomène. En plus la durée de cette phase 3 augmente significativement: 14 jours chez le rat, 30 chez le chat, 136 chez le singe, et 470 chez l'homme. Il y a donc une augmentation de 30 fois au moins, de cette durée, du rat à l'homme. Cette augmentation devient encore plus spectaculaire si l'on prend la fin de la puberté comme marqueur temporel de la fin de la maturation de la synptoarcitecture : 1 mois chez le rat, 6 mois chez le chat, 4 ans chez le singe macaque, une quinzaine d'années chez l'homme. Un fait paradoxal apparaît alors. La densité moyenne de synapses (en millions de synapses par mm^3 de tissu cortical adulte) n'est pas plus grande chez le rat (320-946), le chat (276-406), le singe (276-620), que chez l'homme (350). La densité moyenne de synapses par neurone apparaît même plus petite chez les primates que chez un rongeur : rat (12500-13500), chat (5800-9300), singe (2000-5600), homme (6800-10000).

Comment expliquer alors ce fait paradoxal que, chez l'homme, il faut au moins 200 fois plus de temps que chez le rat pour mettre en place la même densité de synapses dans un mm^3 de tissu cortical adulte ?

L'Hypothèse de l'Épigenèse Hétérochronique (HÉH), esquissée en 1997, propose que ce qui augmente le plus dans 1 mm^3 de tissu cortical, au cours de l'évolution, ce sont les hétérogénéités histologiques et fonctionnelles des circuits neurono-synaptiques, proportionnellement aux quantités et variétés des neurones du cortex (voir paragraphe 1). Toutes ces hétérogénéités augmenteraient le nombre et la durée des interactions moléculaires au niveau des synapses, allongeant significativement la durée des phases des synaptogenèses. A la variabilité connexionnelle produite par les gènes, cette HÉH ajoute aussi le temps comme producteur d'épigenèse. Le ralentissement des synaptogenèses établirait des processus récursifs permettant encore plus d'interactions entre les neurones. Des boucles de régulations épigénétiques par ajustements moléculaires s'installeraient ainsi au niveau des synapses, s'éloignant du strict déterminisme génétique, et «propageant» leurs effets loin dans la vie adulte.

Ces ajustements impliquent les facteurs trophiques, les récepteurs pharmacologiques, les neurotransmetteurs et neuromodulateurs, et aussi les molécules d'adhésion inter-cellulaires à la surface des neurones. Le catalogue de ces molécules s'agrandit chaque jour. Le séquençage du génome humain révèle un grand nombre de gènes codant pour de grandes familles de ces molécules de reconnaissance inter-cellulaires. En plus les ARN messagers correspondants produisent de très grands nombres de variants post-transcriptionnels de ces protéines. Pour donner une idée, l'ARN messenger codant pour la protéine transmembranaire DSCAM (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule) peut produire plus de 38000 isoformes (Schmucker, Université de UCLA). Ces protéines sont sujettes à des réorganisations structurelles rapides en fonction de l'état microphysiologique des contacts synaptiques. Svante Pääbo (Université de Leipzig) révèle l'existence d'une évolution plus rapide de l'expression des gènes dans le cerveau humain comparé avec ceux des autres primates, et

montre que la variabilité inter-individuelle dans le transcriptome est très grande chez l'homme et le chimpanzé. Nous ne connaissons pas encore les règles d'ajustements épigénétiques entre toutes ces molécules impliquées dans les interactions entre les diverses classes de neurones qui doivent s'assembler, ou pas, pour construire des circuits neuro-synaptiques spécifiques.

13. Effets de l'environnement et individuation

Chez les primates les trois grandes étapes de la construction du cortex cérébral, neurogenèses, hodogenèses, et synaptogenèses commencent très tôt pendant la vie fœtale. La maturation du cortex cérébral se prolonge très longtemps après la naissance, au moins jusqu'à la fin de la puberté. Les gènes et l'environnement se complètent. Les gènes mettent en place les réseaux neuro-synaptiques qui permettent à l'environnement de raffiner ces derniers. Au début du développement les gènes contrôlent la mise en place des connexions corticales, la forme des neurones, et le développement des synapses. Pourtant l'efficacité de chaque synapse n'est pas totalement et définitivement prédéterminée; elle est modifiée par l'expérience vécue par l'individu au travers des différentes étapes des synaptogenèses.

Les phases 1, 2, et 3 (au début), des synaptogenèses sont indépendantes de l'environnement. Elles ont lieu avant la naissance. Le développement du cortex cérébral est contrôlé par des gènes de développement indépendamment des interactions avec le monde extérieur au cortex. De la plasticité existe bien pendant ces premières phases des synaptogenèses, mais elle n'est pas sensible aux signaux normaux venant de l'extérieur. Seules des perturbations anormales comme des mutations génétiques, des virus, des rayonnements ionisants, des agents toxiques, des traumatismes, des actes chirurgicaux etc..., peuvent modifier la corticogenèse. A ce stade les mécanismes des synaptogenèses sont communs à tous les mammifères, excepté leur extension dans le temps qui varie selon l'espèce considérée.

Les phases 3 et 4 des synaptogenèses requièrent la présence des stimuli de l'environnement. Elles ont lieu de la fin de la gestation jusqu'à la puberté. Pendant ces périodes critiques les mécanismes d'établissement des cartes topographiques corticales sont communs seulement aux individus d'une même espèce. Par exemple les cartes sensorielles sont différentes dans les cortex cérébraux des rongeurs et des primates. Les champs cognitifs se mettent en place dans le cortex avec les mêmes mécanismes biologiques. Dans l'espèce humaine c'est précisément pendant ces deux phases que les représentations essentielles de la culture sont transmises. Avant la cristallisation de la personnalité par la puberté ces représentations culturelles devraient être diversifiées et largement ouvertes à l'altérité. C'est malheureusement alors qu'elles sont souvent les plus restrictives, avec des apprentissages intra-culturels déjà refermés sur eux-mêmes.

Pendant la phase 5, des synaptogenèses existent encore à une échelle réduite. Les modifications synaptiques sont discrètes et distinctes pour chaque individu. On ne peut plus changer l'organisation topographique des aires corticales ni leur synaptoarchitectonie globale. Il n'est plus possible de changer significativement les apprentissages essentiels, de corriger les strabismes, d'apprendre une langue étrangère sans accent, ou de devenir un virtuose du violon.

Ces observations montrent que si la plasticité synaptique est présente jusqu'au terme de la vie, son amplitude est soumise à une «fermeture» progressive. Mais, au cours de l'évolution du cortex cérébral des primates, l'extension de la maturation de la synaptoarchitectonie, maximale chez l'homme, modère cette «fermeture» jusqu'à la fin de la vie. Selon l'expression

baroque du philosophe Peter Sloterdijk: «*l'être humain vient au monde avec un excédent croissant d'inachèvement animal*». A chacun de nous donc la liberté d'explorer cette «ouverture épigénétique» (Jean-Pierre Changeux) offerte par l'évolution.

L'individuation biologique qui traduit le génotype en un phénotype singulier pendant le développement, se termine à la fin de la puberté. Chez l'homme l'individuation sociale et culturelle commence avant la naissance et dure toute la vie. Coïncé entre ses gènes et sa culture l'individu biologique singulier devient une personne unique. A ce jour la démonstration objective d'une neurogenèse massive dans le cortex cérébral humain adulte n'a pas encore été apportée. De ce fait, la fenêtre de variabilité anatomo-fonctionnelle de l'adulte se trouve réduite à la seule plasticité des réseaux neuro-synaptiques. La liberté culturelle de l'individu humain est matérialisée là, pour apprendre plus, pour comprendre plus, pour créer plus. «*Savoir, ce n'est jamais qu'un degré. Un degré pour être.*» écrivait Paul Valéry. Explorer les relations entre la synaptoarchitectonie corticale et les productions culturelles peut apparaître comme une inutile curiosité de neurobiologiste matérialiste. Mais en ce début du XXIème siècle, l'acquisition de la séquence complète du génome humain et le perfectionnement des manipulations génétiques ouvrent la perspective inquiétante d'une technicisation de la nature humaine (Jurgen Habermas). La curiosité du neurobiologiste se transforme alors en interrogation: que deviendra la marge de liberté culturelle d'un individu humain dont on réorganisera génétiquement (accidentellement ou volontairement) la synaptoarchitectonie ?

Des références seront trouvées dans ce chapitre récent : Bourgeois Jean-Pierre. Synaptogenesis in the neocortex of the newborn : The ultimate frontier for individuation ? *In*: Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience. Edited by Charles A. Nelson and Monica Luciana. A Bradford Book. The MIT Press. Cambridge, Massachusetts. 2001.