

## Synaptogenèses normales, pathologiques et amendables dans le cortex cérébral

J.-P. Bourgeois

CNRS URA2182 « Gène, synapse et cognition », laboratoire de génétique humaine et fonctions cognitives, département des neurosciences, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, F-75724 Paris cedex 15, France

**Résumé :** Dans le cortex cérébral, les diverses phases des synaptogenèses coïncident avec les étapes majeures des maturations des fonctions sensorielles, motrices et cognitives. L'évolution du cortex cérébral, pendant 300 millions d'années, a sélectionné des réseaux de gènes contrôlant le développement robuste des réseaux synaptiques, tout en permettant à l'environnement de les raffiner en permanence, dans une fenêtre de variabilité elle-même contrôlée génétiquement. L'inscription épigénétique permanente de l'histoire de l'individu dans l'affinage final de ses circuits synaptiques dure toute la vie, avec un effet maximum pendant les périodes critiques du développement. Cette « ouverture épigénétique » de l'histoire individuelle, maximale dans le cortex humain, est la source de la très grande créativité cognitive et culturelle de notre espèce, et peut-être aussi de ses fragilités psychiques. Le séquençage et l'analyse du génome humain montrent que des ensembles de mutations affectant les voies de signalisations synaptiques sont associés à des maladies psychiatriques. Les neurobiologistes savent manipuler l'ouverture et la fermeture des périodes critiques de synaptogenèse au cours du développement et commencent à le faire aussi dans le cortex cérébral adulte. Ces manipulations épigénétiques des synapses pourront-elles « réparer » les circuits synaptiques pathologiquement altérés ?

**Mots clés :** Cortex cérébral – Synaptogenèses – Pathologies synaptiques – Plasticité

### Normal, pathological and mendable synaptogenesis in the cerebral cortex

**Abstract:** In the cerebral cortex, different phases of synaptogenesis coincide with the main maturation stages of sensory, motor, and cognitive abilities. Early in development, synapses are generated and differentiated under the control of robust mechanisms governed by genes. Then, during multiple critical periods, extending

from the end of gestation to the end of puberty, the way in which the synaptic structure develops is highly dependent upon the quality of the environment. The duration of these critical periods increases significantly through evolution. This “epigenetic opening” of synaptogenesis to the environment is maximal in the human cerebral cortex. It is the source of the exceptional cognitive adaptability and cultural creativity of our species. It is also, possibly, one of our multiple psychological fragilities. Analysis of the human genome reveals that mutations in genes related to synaptic structure and signalisation are linked to many psychiatric disorders. Neurobiologists are able to manipulate the critical periods of synaptogenesis during development and have begun to do so in the adult cerebral cortex. These epigenetic manipulations might allow us to restore synaptic plasticity and, potentially, repair the disorganised synaptic circuits observed in psychiatric pathologies. You said epigenetic manipulations?

**Keywords:** Cerebral cortex – Synaptogenesis – Synaptic pathologies – Plasticity

### Introduction

Les fonctions sensorielles, motrices et cognitives du cortex cérébral humain sont les sources de nos apprentissages et de nos productions culturelles. Elles sont servies par des mécanismes intriqués et organisés hiérarchiquement, depuis le niveau moléculaire jusqu'aux niveaux des réseaux de glies, de neurones et d'aires corticales. Au XIX<sup>e</sup> siècle, Santiago Ramón y Cajal et ses successeurs, au XX<sup>e</sup> siècle, nous ont montré la superbe organisation géométrique du cortex cérébral. En ce XXI<sup>e</sup> siècle, la neuro-anatomie, enrichie par la génétique moléculaire, la neurophysiologie et les nouvelles méthodes d'imagerie à haute résolution, remet au goût du jour l'étude de l'organisation synaptique très riche et très fine du cortex cérébral, ce que l'on nomme

pour simplifier la synapto-architectonie. Le développement de cette synapto-architectonie coïncide avec le développement des fonctions cérébrales et ses altérations coïncident aussi avec les pathologies mentales. La distribution topologique des synapses n'est pas le tout des fonctions corticales, mais la fiabilité de celles-ci repose autant sur la finesse géométrique des circuits synaptiques que sur leur précision physiologique et pharmacologique. Quelques aspects de cette synapto-architectonie corticale sont évoqués brièvement ici.

## Circuits corticaux

Le câblage cortical est compact. Dans 1 mm<sup>3</sup> de cortex cérébral de souris adulte, on dénombre environ 90 000 cellules neuronales, 460 m de fines branches dendritiques et 3 à 4 km de fines branches axonales interconnectés par 300 à 600 millions de contacts synaptiques [12]. Les circuits synaptiques sont topologiquement spécifiques. Les neurones sont des cellules comme les autres avec, néanmoins, ce « petit plus » que leur confèrent les organisations géométriques et fonctionnelles extrêmement riches et diversifiées de leurs arbres axonaux et dendritiques. Par ces extensions, la surface cellulaire neuronale totale peut être jusqu'à 100 000 fois plus grande que celle d'un lymphocyte. Les synapses ne couvrent qu'un très faible pourcentage de la surface cellulaire des neurones corticaux, mais leur distribution topologique dans les arbres axonaux et dendritiques est spécifique et précise [38]. Cette synapto-architectonie précise confère au cortex cérébral ses nombreuses aptitudes fonctionnelles à extraire ou à combiner les divers signaux circulant dans ses réseaux (potentiels d'action et transmissions synaptiques). Le cortex cérébral est essentiellement connecté sur lui-même [9]. Il compare le flux constant des signaux représentant les environnements qu'il traverse avec les traces représentant l'histoire de l'individu dans ses environnements successifs.

Chez les primates, les trois coups des neurogenèses, hodogenèses et synaptogenèses ouvrent le théâtre cortical bien avant la naissance [9,10]. Les neurogenèses commencent à un âge postconceptionnel contrôlé génétiquement : 11 jours de vie embryonnaire (E11) chez la souris, E40 chez le macaque et E43 chez l'homme. D'autres gènes en contrôlent la durée en régulant le nombre des cycles mitotiques (11 cycles chez la souris, 18 chez le macaque et peut-être 28 chez l'homme). Les hodogenèses sont les mises en place des grandes voies de projections axonales intrahémisphériques, interhémisphériques et sous-corticales. Différents ensembles de gènes, activés à différents temps dans différents territoires du cerveau, stimulent la croissance et orientent la navigation des axones vers leurs cibles dans lesquelles ils déploient leurs arborisations. Les positions, surfaces et contours des aires corticales sont déterminés génétiquement, mais les champs morphogénétiques [23] à l'origine de ces organisations sont

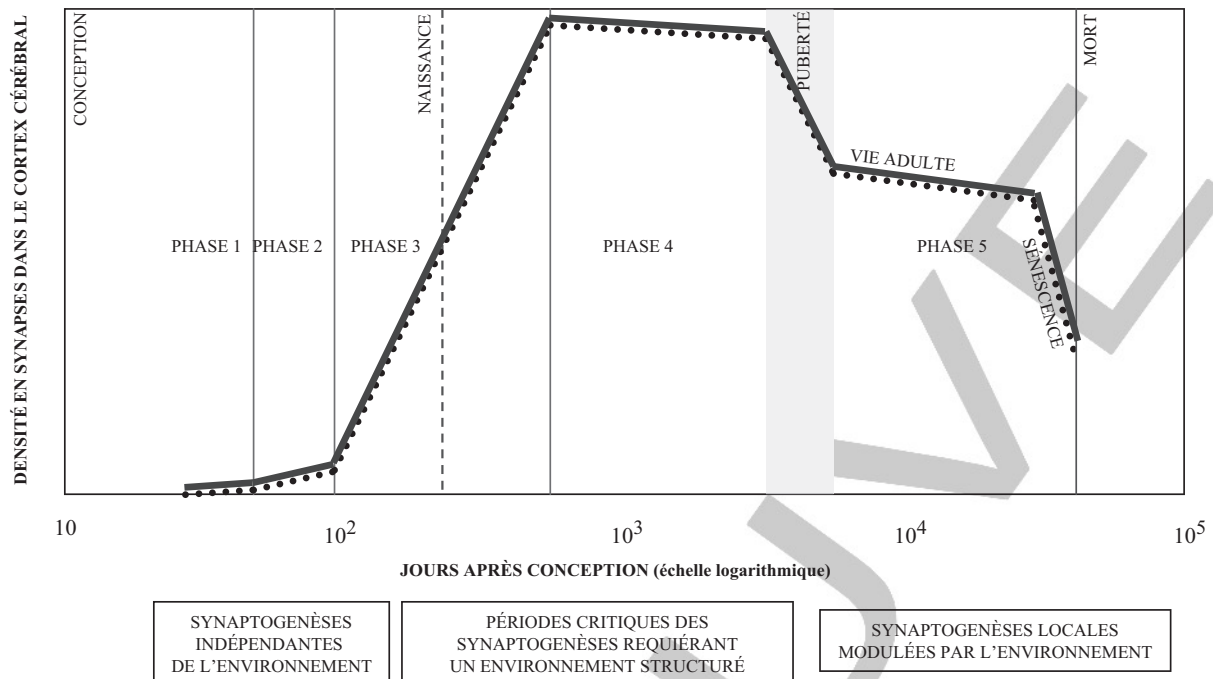
modulables expérimentalement pendant le développement. Ils le sont aussi naturellement au cours de l'évolution, ce qui explique que les positions, contours et topographies de ces aires corticales présentent une très grande variabilité entre les diverses espèces de mammifères. La variabilité interindividuelle est aussi très grande chez les primates. Les synaptogenèses « ouvrent » les circuits neuronaux à l'histoire de l'environnement en les affinant. Elles sont décrites plus en détail ci-dessous.

## Synaptogenèses

Chaque contact synaptique ou synapse est le lieu morphologique d'apposition entre deux domaines subcellulaires de neurones distincts, caractérisé par des asymétries de structures et de fonctions. Chaque synapse est une structure subcellulaire de 0,1 à 0,6 µm de diamètre, constituée de milliers de molécules très diverses assemblées en structures macromoléculaires. Dans le cortex cérébral humain, les neurones ont une durée de vie égale à celle de l'être humain [5]. Par contre, nous ne connaissons pas encore la longévité d'une synapse : des mois ? Des années ? Stable morphologiquement, la synapse a une microphysiologie très dynamique, pouvant réagir dans des temps courts de l'ordre de la milliseconde. Chaque synapse, via des cascades de messagers cytoplasmiques, est liguée à un ensemble de gènes [10]. De ce fait, elle est un lieu d'articulation entre deux ensembles de contraintes : d'une part, les contraintes liées aux régulations génétiques et métaboliques intracellulaires ; d'autre part, les contraintes fonctionnelles liées à l'activité évoquée (les potentiels d'action et les transmissions synaptiques) circulant à chaque instant dans les réseaux neuronosynaptiques. Cette activité évoquée représente les stimuli du monde extérieur au cortex cérébral, ainsi que les représentations antérieures de l'environnement et des éléments culturels pendant toute la vie.

La synaptogenèse, c'est l'assemblage des protéines cytosquelettiques synaptiques, des nombreuses molécules d'adhésion intercellulaire, des assortiments d'enzymes, des récepteurs pharmacologiques ionotropiques et métabotropiques, des multiples canaux ioniques, formant une synapse complète et fonctionnelle. Cet assemblage prend environ 45 à 60 minutes *in vitro*. Les synaptogenèses *in vivo*, ce sont les cinétiques d'accumulation des nombreux ensembles de synapses. Les études quantitatives effectuées dans le cortex cérébral des primates et des rongeurs montrent que les synaptogenèses commencent peu de temps après la conception, ont lieu pendant toute la vie et sont complexes. Chez l'homme, la synaptogenèse débute encore plus tôt, proportionnellement, dans la vie embryonnaire et présente une plus grande extension dans le temps. La cinétique des synaptogenèses comporte plusieurs phases distinctes schématisées dans la Fig. 1.

## CINÉTIQUE DES SYNAPTOGÈNES DANS LE CORTEX VISUEL PRIMAIRE ET PRÉFRONTAL DU SINGE MACAQUE



**Fig. 1.** Cinétiques des synaptogenèses dans le cortex cérébral du singe macaque. La densité en synapses (valeurs normalisées sur un axe cartésien en ordonnée) est représentée en fonction du nombre de jours après la conception (sur une échelle logarithmique en abscisse). Une cinétique identique est observée dans le cortex visuel primaire (trait continu) et dans le cortex préfrontal (trait en pointillé). Les synapses apparaissent très tôt dans la vie embryonnaire puis leur vitesse d'accumulation des synapses varie avec l'âge. Cinq phases peuvent ainsi être distinguées. Pendant les phases 1, 2, et le début de la phase 3, les synaptogenèses sont indépendantes de l'environnement. Pendant la période périnatale (phase 3), des centaines de milliers de synapses sont formées à chaque seconde. Pendant l'enfance et l'adolescence (phase 4) jusqu'au début de la puberté, la densité en synapses est maintenue au niveau le plus élevé. Jamais l'individu humain ne disposera d'autant de synapses pour s'accomplir que pendant cette période entre sa naissance et sa puberté. Pendant ces phases 3 et 4, l'élaboration de la synapto-architectonie requiert la présence d'interactions normales avec un environnement sensoriel et socioculturel normalement structuré pour être affinée correctement. Ces périodes critiques du neurodéveloppement cortical et de l'affinage des circuits synaptiques durent jusqu'au début de la puberté. Une diminution significative de la densité en synapses est observée pendant la puberté qui, chez le macaque, commence à trois ans, jusqu'à la maturité sexuelle vers quatre à cinq ans. Pendant la vie adulte, l'environnement peut toujours modifier les circuits synaptiques, mais seulement localement

### Vie précoce des synapses

La phase 1 a lieu dans le protocortex embryonnaire. Au microscope électronique, des synapses sont observables dès six à huit semaines de vie embryonnaire dans le cortex cérébral du macaque (gestation de 165 jours [6]) et de l'homme (gestation de 280 jours [40]). La phase 2 a lieu dans le cortex embryonnaire. Elle commencerait vers 12 à 17 semaines [40]. Ce développement précoce du cortex cérébral est contrôlé par des gènes de développement indépendamment des interactions avec le monde extérieur au cortex. Le cortex cérébral fœtal produit déjà spontanément de l'activité électrophysiologique. Cette activité spontanée, propagée via des jonctions intercellulaires et les premières synapses formées, participe à la formation des réseaux neuronosynaptiques.

### « Big bang » synaptique périnatale

La phase 3 de la synaptogenèse, dans le cortex du singe macaque, commence deux mois avant la naissance et se termine deux mois après. Dans le cortex humain, des

quantifications moins précises suggèrent que la phase 3 commence vers la moitié de la gestation (20 à 24 semaines) et se termine vers deux à trois ans [21]. C'est une phase de production massive des contacts synaptiques. Des centaines de millions de synapses apparaissent à chaque seconde dans l'ensemble du cortex humain. Ces valeurs ne représentent qu'une petite fraction des événements extrêmement dynamiques, précédant la formation de chaque synapse. Les branches axonales et dendritiques en croissance rapide explorent constamment leur environnement tissulaire en y émettant de très nombreux prolongements cellulaires, des filopodia, très fins, très longs, très mobiles. Ces filopodia se « palpent » entre eux et, selon leurs affinités cytotologiques, forment des protosynapses puis des synapses matures ou bien se rétractent rapidement. Diverses molécules d'adhésion cellulaire, des facteurs trophiques, des neurotransmetteurs, des neuromodulateurs et l'activité spontanée participent à ces interactions cellulaires très fugaces mais essentielles.

Les premières phases des synaptogenèses sont très robustes. Diverses conditions expérimentales (mutations

spontanées ou conditionnelles, transgénèses) ou neuropathologiques (prématurés, anophthalmies d'origines congénitales, toxiques ou chirurgicales, malformations en « double cortex », etc.) montrent que les neurones sont programmés pour produire une certaine quantité de synapses quel que soit le contexte tissulaire. Les mécanismes déclenchant ces premières vagues de synaptogenèses apparaissent intrinsèques au tissu cortical et sont communs à l'ensemble du manteau cortical [7,8]. Une génétique des synaptogenèses est née en 2007, avec les analyses globales de transcriptomes de neurones en développement. Elles montrent qu'une transcription coordonnée d'ensembles de gènes codant pour de nombreuses protéines synaptiques précède les différenciations morphologiques et électrophysiologiques des synapses [36]. Ce « programme précoce » de synaptogenèse est indépendant de l'environnement. Il précède le programme d'activation des gènes sensibles à l'activité physiologique évoquée, qui va progressivement se superposer à l'activité spontanée. Chez les primates, des synapto-architectonies et des fonctions corticales innées sont identifiables dès la naissance. Dans le cortex visuel primaire du singe macaque, la carte topographique, organisée en colonnes de dominance oculaire (c.d.o.), est déjà établie à la naissance, c'est-à-dire avant toute expérience visuelle [7,8]. Dans le cortex temporal de la même espèce, dans les premières semaines postnatales [7,8], on parvient à enregistrer électrophysiologiquement des neurones présentant déjà des propriétés physiologiques spécifiques pour la reconnaissance des visages, et ces champs récepteurs sont presque matures. Les nouveau-nés humains ont des capacités innées à apprendre vite, à catégoriser les objets du monde et à symboliser. Granier-Deferre et al. [18] ont montré que le fœtus est capable de reconnaître la voix maternelle avant la naissance. Pendant les derniers mois de gestation humaine (phase 3), la croissance des réseaux synaptiques devient influençable par l'activité évoquée générée par certains des récepteurs sensoriels périphériques (représentations de l'environnement) et proprioceptifs (représentations du corps). Pendant cette période périnatale, on a donc simultanément une production massive et très robuste de synapses et l'élaboration d'une synapto-architectonie devenue très sensible aux caractéristiques de l'environnement. Par exemple, une déprivation discontinue, maternelle ou paternelle, à la naissance modifie la distribution topologique de certaines épines dendritiques dans la couche II du cortex cingulaire d'un rongeur. Cette altération précoce, très localisée et très fine, de la synapto-architectonie persiste chez l'adulte [35]. La richesse connexionnelle de certains circuits synaptiques chez l'adulte semble être proportionnelle à l'abondance des soins maternels prodigués aux nouveau-nés. La conjonction de cette robustesse dans la capacité neuronale à produire des synapses et de cette finesse dans l'élaboration de la synapto-architectonie n'est pas

encore résolue en termes de mécanismes moléculaires synaptiques. Elle me semble pourtant être au cœur du problème des pathologies synaptiques.

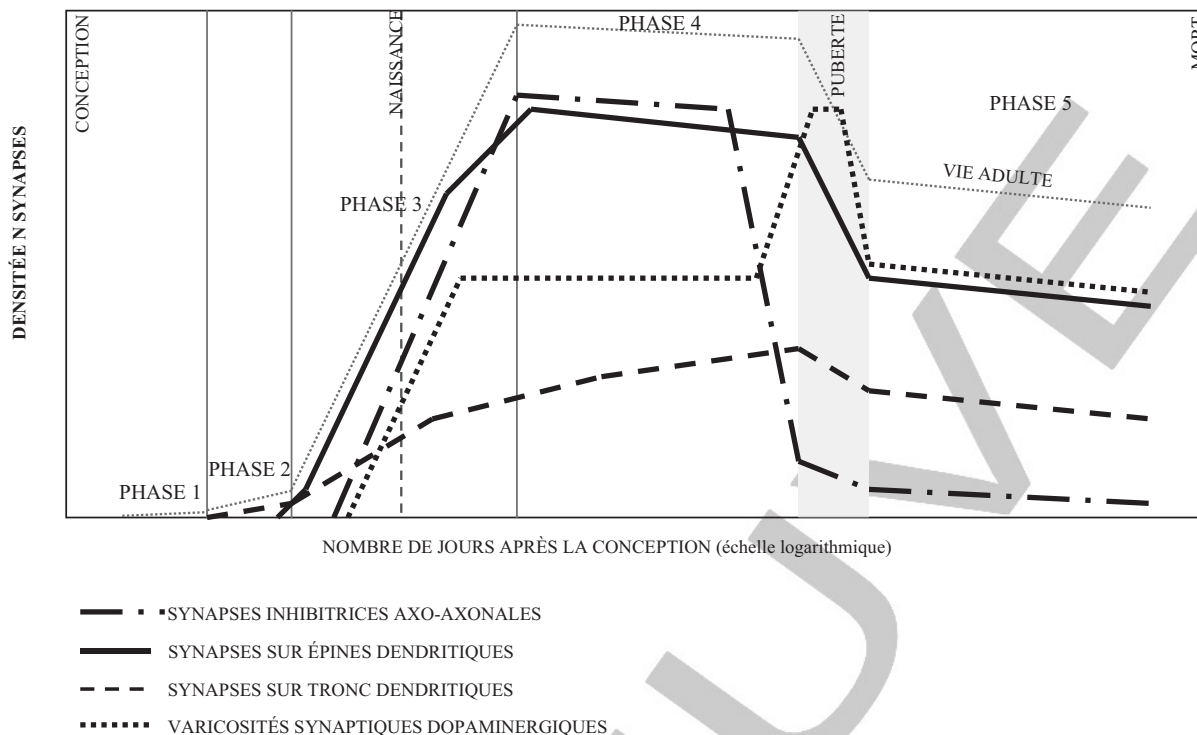
### *Les synapses font des vagues pendant l'enfance et l'adolescence*

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 (600 à 900 millions de synapses par millimètre cube de cortex cérébral) jusqu'à la puberté (Fig. 1). Comme dans la phase 3, on observe des processus très dynamiques avec une production abondante de filopodia et de synapses en réarrangements rapides. Beaucoup plus de contacts synaptiques sont formés pendant le développement qu'il n'en restera chez l'adulte. Jamais l'individu humain ne disposera d'autant de synapses que pendant cette période entre la naissance et la fin de la puberté ! En fait, la cinétique de synaptogenèse décrite dans la Fig. 1 se décompose en de multiples vagues de synaptogenèses se succédant [2,7,8,13] jusqu'à la puberté. Quelques-unes sont représentées ici (Fig. 2).

Ces vagues de synaptogenèses se distinguent par leur succession dans le temps et dans les compartiments du tissu cortical. Elles coïncident avec les maturations fonctionnelles successives des divers neurones dans diverses couches corticales. Dans le cortex visuel primaire du singe macaque, des vagues de synaptogenèses apparaissent d'abord dans le protocortex fœtal, puis quelques semaines plus tard dans le cortex embryonnaire [6]. Dans chaque compartiment tissulaire, 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 leur durée : 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 distinctes [2]. 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, est observée au cours du développement postnatal du cortex visuel primaire du chat [7,8]. Dans le cortex visuel primaire du cerveau humain, 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 [13]. Les circuits neuronaux organisés horizontalement (impliqués dans le traitement des signaux de contexte)



## DIVERSES VAGUES DE SYNAPTOGÈNES DANS LA COUCHE III DU CORTEX PRÉFRONTAL DU SINGE MACAQUE



**Fig. 2.** Les synapses font des vagues ! La cinétique globale des synaptogenèses dans le cortex préfrontal, présentée dans la Fig. 1 est reproduite ici en pointillé fin. Il s'agit en fait d'une courbe enveloppe recouvrant un ensemble de cinétiques différentes pour différentes catégories de synapses. Ces multiples vagues de synaptogenèses se distinguent les unes des autres par leurs amplitudes, leurs durées, leurs vitesses de montées ou de descentes. Les cinétiques de synaptogenèses présentées ici ont été décrites dans la couche III, supragranulaire, du cortex préfrontal du singe macaque [2,7,8]. Cette couche corticale est impliquée dans les fonctions d'associations entre les nombreuses représentations multimodales sensorielles, motrices, végétatives et cognitives. La cinétique de la densité des contacts synaptiques (ordonnée cartésienne) est présentée en fonction du nombre de jours après la conception (abscisse en échelle logarithmique). Courbe en trait plein : synapses sur épines dendritiques (majoritairement excitatrices glutamatergiques). Courbe en noir : synapses sur tronc dendritique (une moitié est excitatrice, l'autre moitié est inhibitrice). Courbe en points-tirets : synapses axo-axonales inhibitrices des interneurons inhibiteurs « en chandelier » sur le segment initial de l'axone des cellules pyramidales. Courbe en pointillé gras : varicosités synaptiques dopaminergiques. Elles présentent un pic de densité pendant la puberté

se développent plus tardivement, pendant la première année postnatale. Cela montre que pendant son développement et sa maturation, jusqu'à la fin de la puberté, les circuits synaptiques sont constamment réorganisés dans le cortex cérébral. Cela pose beaucoup de nouvelles questions. Comment la permanence psychique est-elle assurée par cette synpto-architectonie en constante réorganisation pendant une décennie ? Existe-t-il un groupe de gènes spécifiques et indépendants pour chaque vague de synaptogenèse ? Existe-t-il des relations causales entre les vagues successives de synaptogenèses ? Ouvrir ou fermer ces nombreux gènes dans les neurones appropriés, au bon moment, au cours du développement, devient le problème crucial. La dépense d'énergie, le gaspillage de cellules, de synapses ou de temps, sont moins importants que la fiabilité des combinatoires successives de gènes, et surtout la fiabilité fonctionnelle des réseaux synaptiques de l'individu qui en résulte. Les nombreux phénomènes de redondances transitoires observés dans les quantités de neurones, de branches axonales ou dendritiques, des synapses assurent la robustesse du développement cortical. Ils permettent

aussi l'évolution des réseaux neuronosynaptiques dont la stabilité est validée ou sanctionnée par leurs performances fonctionnelles.

### La cata synaptique pubertaire

Les phases 3 et 4 des synaptogenèses requièrent maintenant la présence des stimuli de l'environnement, pour affiner et « accorder » la synpto-architectonie corticale à cet environnement. Pendant les phases 3 et 4 de la synaptogenèse, l'individu primate effectue ses apprentissages sensoriels, moteurs et cognitifs. Il apprend aussi les règles sociales, l'organisation hiérarchique au sein de son groupe, ainsi que les représentations de sa culture, savoirs essentiels pour le reste de sa vie. Et puis, à la fin de la phase 4 en plateau, pendant la puberté, la densité des synapses est réduite de 40 % [6-8]. Les mécanismes biologiques de cette perte massive de synapses n'ont pas encore été identifiés à ce jour. La puberté est accompagnée d'une perte définitive de certaines capacités d'apprentissages. Avant la cristallisation de la personnalité, à la fin de la puberté, les représentations culturelles devraient être diversifiées, riches et largement

ouvertes à l'altérité culturelle. C'est malheureusement alors, quand elles existent, qu'elles sont trop souvent les plus restrictives, avec des apprentissages culturels excessivement refermés sur eux-mêmes jusqu'à la catastrophe (au sens de René Thom !) pubertaire.

### *Synaptogenèses furtives de la vie adulte*

La phase 5 est une phase stationnaire de synaptogenèse. La densité moyenne des synapses ne décroît pas significativement, durant toute la vie adulte. Pendant la sénescence, une perte massive de synapses est observée jusqu'à la mort (Fig. 1). Ces observations sur les synaptogenèses sont corroborées par l'imagerie cérébrale. Pendant la vie adulte, on ne peut plus changer l'organisation topographique des aires corticales ni leur synapto-architectonie globale. La démonstration objective d'une neurogenèse massive dans le cortex cérébral humain adulte n'a pas encore été apportée [5]. De ce fait, la fenêtre de variabilité anatomo-fonctionnelle de l'adulte se trouve réduite à la seule plasticité des réseaux synaptiques. Dans le cortex cérébral adulte, les modifications fonctionnelles des synapses sont discrètes, locales et distinctes pour chaque individu [9,10]. Divers modes expérimentaux de stimulation des réseaux neuronosynaptiques produisent des altérations se traduisant soit par une augmentation (potentiation à long terme : PLT), soit par une diminution (dépression à long terme : DLT) de l'efficacité de la transmission synaptique. Le paradigme dominant actuellement est que ces altérations microphysiologiques matérialiseraient les traces mnésiques laissées par l'activité évoquée. Ces altérations entraînent des réarrangements, des complexes moléculaires synaptiques pouvant parfois aboutir à l'apparition de nouvelles synapses. Dans cette hypothèse, la PLT induirait une synaptogenèse et la DLT induirait une synaptose. Comme cela sera décrit plus loin, non seulement l'environnement peut activer des synaptogenèses pendant la vie adulte, mais il devient maintenant possible de les manipuler expérimentalement.

Les cinq phases de synaptogenèses résumées ci-dessus sont observées dans toutes les aires corticales, dans les mêmes fenêtres de temps. Cela suggère l'existence de mécanismes régulateurs synaptogénétiques identiques et communs à l'ensemble du manteau cortical, quelles que soient les fonctions corticales servies.

### **Évolution des synaptogenèses**

L'observation de ces mêmes cinq phases de synaptogenèses dans le cortex cérébral de tous les mammifères étudiés à ce jour suggère aussi que cette cinétique globale est contrôlée par des mécanismes génétiques très conservés au cours de l'évolution (Fig. 3). La cinétique des synaptogenèses et la durée de la gestation ont-elles co-évolué ? La gestation dure 21 jours chez le rat, 65 chez le chat, 165 chez le macaque et

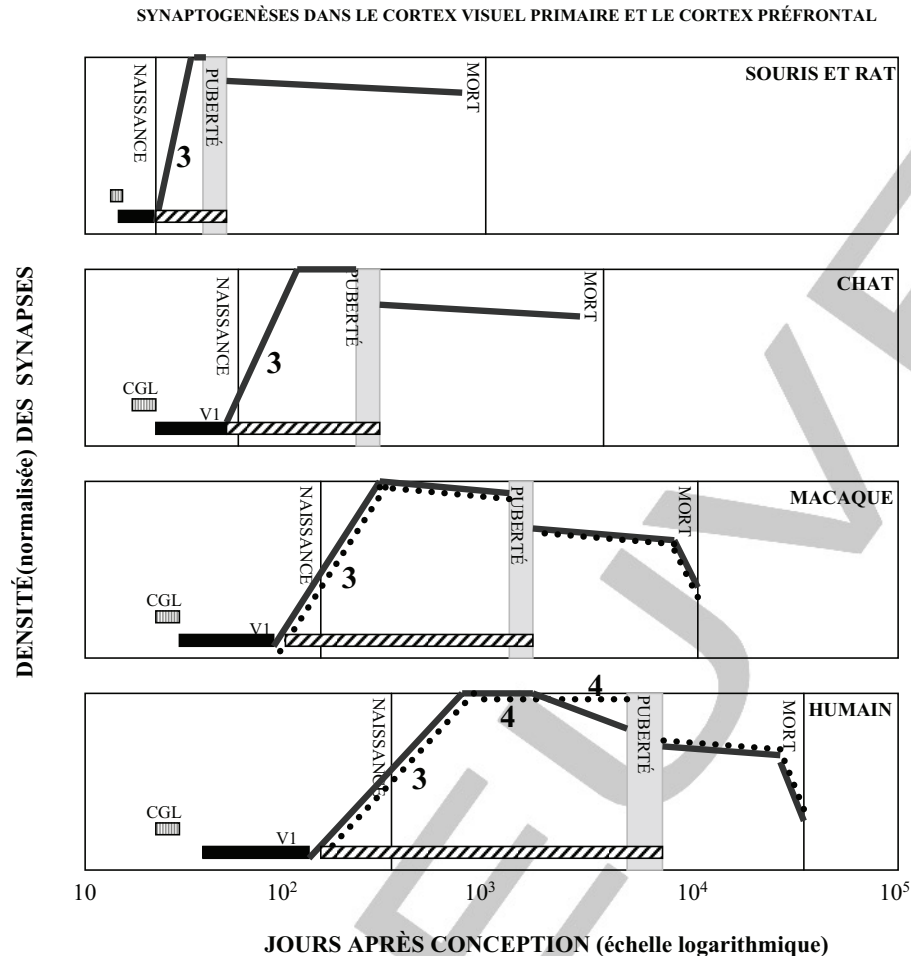
280 chez l'homme. La phase rapide de la synaptogenèse (i.e. la phase 3) commence deux jours après la naissance chez le rat et neuf jours chez le chat, mais deux mois avant la naissance chez le singe macaque, et environ 4,5 mois avant la naissance chez l'homme. De ce fait, le début de la phase rapide de la synaptogenèse (phase 3), qui est un événement postnatal chez le rat et le chat, devient un événement prénatal très précoce chez les primates. La durée de cette phase 3 augmente aussi significativement : deux semaines chez le rat, un mois chez le chat, quatre mois chez le singe et environ trois ans chez l'homme.

Cette augmentation du temps de maturation de la synapto-architectonie devient encore plus spectaculaire, 200 fois, si l'on prend la fin de la puberté (un mois chez la souris contre 18 ans chez l'homme) comme marqueur temporel de la fin de la maturation de la synapto-architectonie. Pourtant, la densité moyenne en synapse par millimètre cube de tissu cortical adulte n'est pas 200 fois plus grande chez l'homme que chez la souris [6]. Pourquoi donc faut-il 200 fois plus de temps chez l'homme pour installer une même densité de synapses que chez la souris ? Il faut rappeler ici que 45 à 60 minutes suffisent pour élaborer une synapse complète. Pour répondre à cette question, j'ai esquissé, en 1997, [6] une hypothèse d'épigénèse hétérochronique (HEH). J'ai proposé :

- que ce qui augmente le plus dans 1 mm<sup>3</sup> de tissu cortical, au cours de l'accroissement évolutif de la taille du cortex cérébral, ce sont les hétérogénéités histologiques et fonctionnelles des circuits neuronosynaptiques, proportionnellement aux augmentations des nombres et des variétés des neurones du cortex ;
- que toutes ces hétérogénéités augmentent le nombre et la durée des interactions moléculaires au niveau des synapses, allongeant significativement la durée des phases des synaptogenèses.

À la variabilité connexionnelle produite par les gènes, cette HEH ajoute aussi le temps comme producteur d'épigénèse. Cette hypothèse pousse même le bouchon un peu plus loin en proposant que cette extension temporelle des synaptogenèses au cours de l'évolution du cortex établirait des processus récursifs permettant encore plus d'interactions entre les neurones, donc encore plus d'affinements des circuits synaptiques.

Ces ajustements synaptiques impliquent les facteurs trophiques, les récepteurs pharmacologiques, les neurotransmetteurs et neuromodulateurs, et aussi les molécules d'adhésion intercellulaires à la surface des neurones, dont le catalogue 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 intercellulaires. En plus, les ARN messagers correspondants produisent de 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



**Fig. 3.** Évolution des synaptogènes dans le cortex cérébral. Les cinétiques des synaptogènes dans les cortex visuel primaire (trait continu) et préfrontal (trait en pointillé) sont représentées ici pour cinq espèces de mammifères ayant des cortex cérébraux de tailles très différentes. La cinétique de la densité des contacts synaptiques (ordonnée cartésienne) est présentée en fonction du nombre de jours après la conception (abscisse en échelle logarithmique). Les barres horizontales représentent les périodes de neurogenèse dans le thalamus (hachurées verticalement pour le corps genouillé latéral : CGL) ou le cortex cérébral (noires : V1). Seules les phases 3 et 4 de la synaptogenèse sont désignées ici. Les phases 3 et 4 de la période prénatale jusqu'à la fin de la puberté comportent un grand nombre de périodes critiques (barres horizontales hachurées obliquement) de développement des réseaux neuronosynaptiques. Au cours de l'évolution, l'augmentation significative de la taille du cortex cérébral est accompagnée d'une augmentation importante de la durée des différentes phases des synaptogènes et des périodes critiques de leur affinage par l'environnement. Les périodes critiques, très nombreuses et très diverses, sont réparties sur une durée qui atteint un maximum, une vingtaine d'années, dans le cortex cérébral humain

produire plus de 38 000 isoformes [39]. Ces protéines sont sujettes à des réorganisations structurales rapides en fonction de l'état microphysiologique des contacts synaptiques. Nous ne connaissons pas encore les codes d'ajustements épigénétiques entre toutes ces molécules. Nous ne savons pas comment ce codage peut intégrer les signaux issus de l'environnement avec les interactions entre les diverses classes de neurones qui doivent s'assembler ou pas, pour construire des circuits synaptiques topologiquement spécifiques.

### Plasticités synaptiques et périodes critiques

La plasticité cellulaire est l'aptitude de toute cellule à modifier sa morphologie et/ou sa physiologie en réponse à des stimuli extérieurs. Ces modifications épigénétiques ne sont pas rigidement contrôlées par les gènes. Il en est de

même pour la plasticité synaptique. Ainsi, l'efficacité de la transmission synaptique varie épigénétiquement tout au long de la vie, depuis la première synapse formée peu après la conception, jusqu'à la dernière synapse formée avant de mourir. Au niveau moléculaire, la plasticité se manifeste par les modifications dans la composition de chaque synapse en récepteurs pharmacologiques, en enzymes, en molécules d'adhésion intercellulaires, en protéines cytosquelettiques. Les mécanismes impliqués sont des synthèses et des transports locaux des molécules, des modifications chimiques (phosphorylations-déphosphorylations), des assemblages-désassemblages d'échafaudages moléculaires. Il y a aussi les niveaux de dépolarisation des membranes plasmiques pré- et postsynaptiques, et le patron temporel des trains de potentiels d'action arrivant au niveau présynaptique. Au niveau morphologique, la plasticité se manifeste par des productions ou des rétractions de

branches axonales et dendritiques, la formation ou l'élimination de synapses, le remodelage micro-anatomique des épines dendritiques ou la redistribution topologique des contacts synaptiques. Ces variations de l'efficacité synaptique constituent le paradigme dominant des bases morphofonctionnelles des apprentissages et des mémorations dans le cerveau. Les débats actuels, théoriques et expérimentaux, portent sur la prévalence d'un domaine pré- ou postsynaptique sur l'autre et sur la présence objective d'états fonctionnels discrets de la synapse [10].

Les gènes et l'environnement ne s'opposent pas, ils se complètent. Une première combinatoire de gènes contrôle les premières étapes de la formation ultrastructurale et fonctionnelle des synapses, indépendamment du milieu environnant [36]. Une autre combinatoire de gènes concourt ensuite aux mécanismes de la plasticité synaptique qui devient progressivement sensible aux nombreux stimuli venant du monde extérieur au cortex cérébral. Il existe des périodes du développement du cortex cérébral, dites périodes critiques, pendant lesquelles cette plasticité synaptique devient extrêmement sensible à l'activité évoquée, c'est-à-dire à l'environnement. La présence et l'organisation normale des potentiels d'action circulant dans les circuits corticaux, représentant l'environnement extérieur au cortex, deviennent nécessaires à la croissance et à l'organisation géométrique des branches axonales et dendritiques, à l'affinement des circuits synaptiques et leur fonctionnement optimal. Des altérations des activités évoquées ou de l'environnement perturbent ou retardent ces processus de maturation.

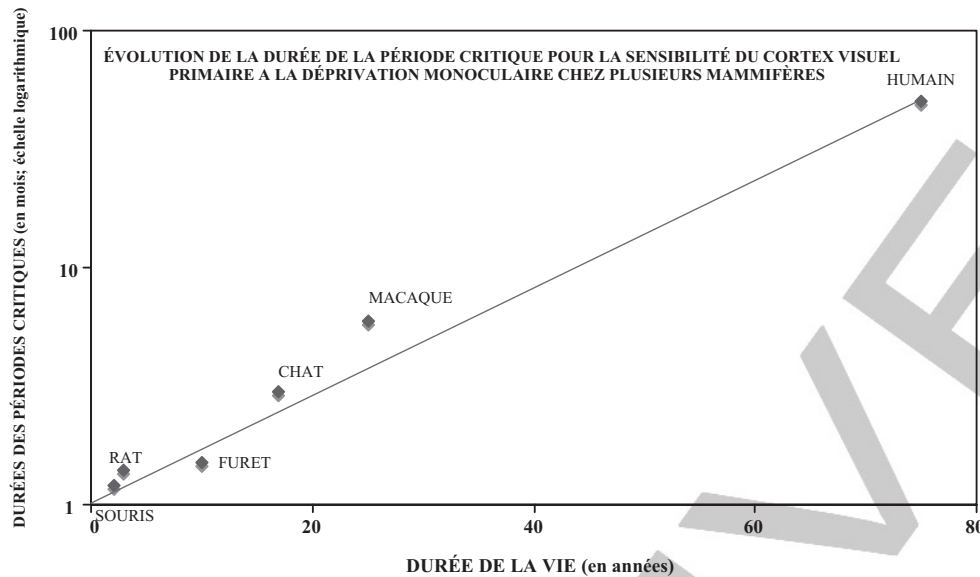
Ces périodes critiques s'inscrivent dans des fenêtres temporelles très précises et différentes pour chaque modalité sensorielle, motrice ou cognitive (Figs. 1 et 3). Cela est vrai aussi pour les divers territoires du cerveau servant une même modalité. Par exemple, dans le système visuel, elles ont lieu d'abord dans le corps genouillé latéral (le relais thalamique), puis dans la couche granulaire IV du cortex visuel primaire et plus tard dans la couche supragranulaire III. De nombreux mécanismes moléculaires, génétiques et épigénétiques, contrôlent l'ouverture, la durée et la fermeture de ces périodes critiques [6-9]. J'en évoque quelques-uns ici.

Les facteurs trophiques de survie et de croissance neuronale sont essentiels. La libération du BDNF (*brain derived neuronal growth factor*) par un neurone postsynaptique est proportionnelle à l'activité évoquée venant du neurone présynaptique. Cet effet est maximal pendant la période critique de formation des c.d.o. dans le cortex visuel primaire. La capture du BDNF par les terminaisons présynaptiques augmente le nombre des synapses ou leur stabilité. Les états fonctionnels des synapses sont liés aux régulations de réseaux de gènes par de multiples cascades de signaux intracellulaires transportés vers le noyau. Cette liaison de BDNF aux récepteurs présynaptiques contrôle la transcription de gènes par le biais de facteurs de transcription de type

CREB (*cAMP regulated elements binding proteins*). Par exemple, une déprivation monoculaire entraîne une activation de l'expression de gènes sous contrôle de CRE (*cAMP regulated elements*). Ce contrôle de la transcription par les facteurs de type CREB existe seulement pendant la période critique de formation des c.d.o. dans le cortex visuel [6-9]. L'activité physiologique évoquée active rapidement l'expression en cascade de nombreux gènes dans les neurones stimulés. De nombreuses modifications postranscriptionnelles des ARN messagers ont lieu aussi. Des gènes sont impliqués directement : l'expression de la protéine CPG15, produite par le gène *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 c.d.o. dans le cortex visuel [6-9]. Divers types de récepteurs pharmacologiques apparaissent ou disparaissent à différents moments des périodes critiques. Par exemple, dans les synapses excitatrices, le remplacement de la sous-unité NMDA-R<sub>2B</sub> (à courants synaptiques prolongés) par la sous-unité NMDA-R<sub>2A</sub> (à courants courts) coïncide avec la fermeture des périodes critiques pour les déprivations sensorielles dans les aires corticales somatosensorielles, auditives et visuelles. Des neurotransmetteurs : 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*<sup>-/-</sup> (l'enzyme de synthèse du neuromédiateur GABA) est insensible aux déprivations monoculaires. La plasticité des circuits neuronosynaptiques est restaurée par le diazépam, un agoniste du récepteur GABA-RA [6-9]. Des molécules d'adhésion : toujours dans le système visuel, les expressions des protéines transmembranaires du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH classe I) et de leurs récepteurs (sous-unité CD3z) sont activées par l'activité évoquée [6-9]. Cette sensibilité est maximale pendant les périodes critiques de développement des circuits neuronosynaptiques 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 (PLT augmentée ; DLT absente). L'acide polysialique est un glycoconjugué membranaire dont l'accumulation sur la surface cellulaire neuronale culmine à la fin des périodes critiques et réduit significativement la possibilité de remanier la synapto-architectonie [32].

La durée des périodes critiques de la formation des circuits synaptiques augmente significativement au cours de l'évolution du cortex cérébral. Cela est illustré ici avec l'exemple de la déprivation monoculaire (Fig. 4). Sa période critique dure un mois chez la souris, trois ans chez le macaque et atteint son extension maximale après 10-15 ans





**Fig. 4.** Exemple d'extension de la période critique de sensibilité du cortex visuel primaire à la déprivation monoculaire au cours de l'évolution du cortex cérébral. L'occlusion d'un œil entraîne une réorganisation fonctionnelle et morphologique des circuits synaptiques dans le cortex visuel primaire. L'activation d'un ensemble de gènes rend cet effet transsynaptique de la rétine au cortex maximal pendant une phase critique spécifique dans le développement général. Cette période critique pour cette compétition équilibrée entre les deux rétines dure environ un mois chez les petits rongeurs pour atteindre 50 à 60 mois dans le cortex cérébral humain. Cette figure est inspirée de [4,6]

dans l'espèce humaine [6-9]. Ces périodes critiques coïncident avec les séquences de tous les apprentissages sensorimoteurs, cognitifs, linguistiques et surtout ceux des règles sociales qui sont très complexes chez les primates, et encore plus chez les humains.

L'allongement important du développement et de la maturation de ces circuits corticaux augmente la durée et le nombre des ajustements de ces circuits avec une plasticité maximale dans l'espèce humaine. Je pose l'hypothèse que tous les apprentissages, récepteurs et générateurs des éléments culturels en constante évolution, sont le fruit de la plus haute plasticité synaptique dans le cortex cérébral. Mais cette très grande plasticité créatrice est probablement aussi une des causes de nos fragilités mentales. Les nouvelles méthodes d'investigations génétiques désignent certaines des bases de cette fragilité synaptique.

### Pathologies synaptiques

Notre affaire se complique ! L'accumulation des séquençages à grande échelle de l'ADN (acide désoxyribonucléique) humain révèle que le génome de la population générale présente une variabilité interindividuelle significative dans ses séquences nucléotidiques. Ces variations peuvent être des duplications ou des délétions de gènes ou encore des mutations ponctuelles ne concernant qu'un seul nucléotide. Ces mutations, qu'elles soient héritées ou de novo, sont réparties aléatoirement le long de la séquence d'ADN. Par contre, dans les génomes des sujets présentant divers désordres neurodéveloppementaux, altérations intellectuelles, déficits cognitifs ou des

syndromes psychotiques, ces mutations sont plus fréquentes dans les groupes de gènes impliqués dans le développement du cortex cérébral et plus spécifiquement dans les fonctions synaptiques [14].

Par exemple, dans le groupe des syndromes schizophréniques [11], chaque patient présente un patron spécifique de mutations. Mais chez tous les patients, ces mutations affectent plus spécifiquement des récepteurs pharmacologiques, des molécules d'adhésion interneuronale, des voies de signalisations synaptiques [14], des protéines du domaine présynaptique [26]. Dans l'hypothèse synaptique des schizophrénies [17], ces groupes de mutations entraîneraient des réponses inadaptées des circuits synaptiques à l'environnement au cours du développement. On observe effectivement une désorganisation de la synapto-architectonie dans les aires corticales préfrontales cingulaires, le thalamus, etc. [17], les circuits inhibiteurs GABAergiques étant systématiquement altérés. D'autres ensembles de mutations affectant des protéines transmembranaires d'adhésion interneuronales (neuroligines et neurexines) ou des protéines du complexe sous-synaptique (Shank), parmi d'autres, ont été identifiées chez des patients diagnostiqués dans le domaine des syndromes autistiques [15,30].

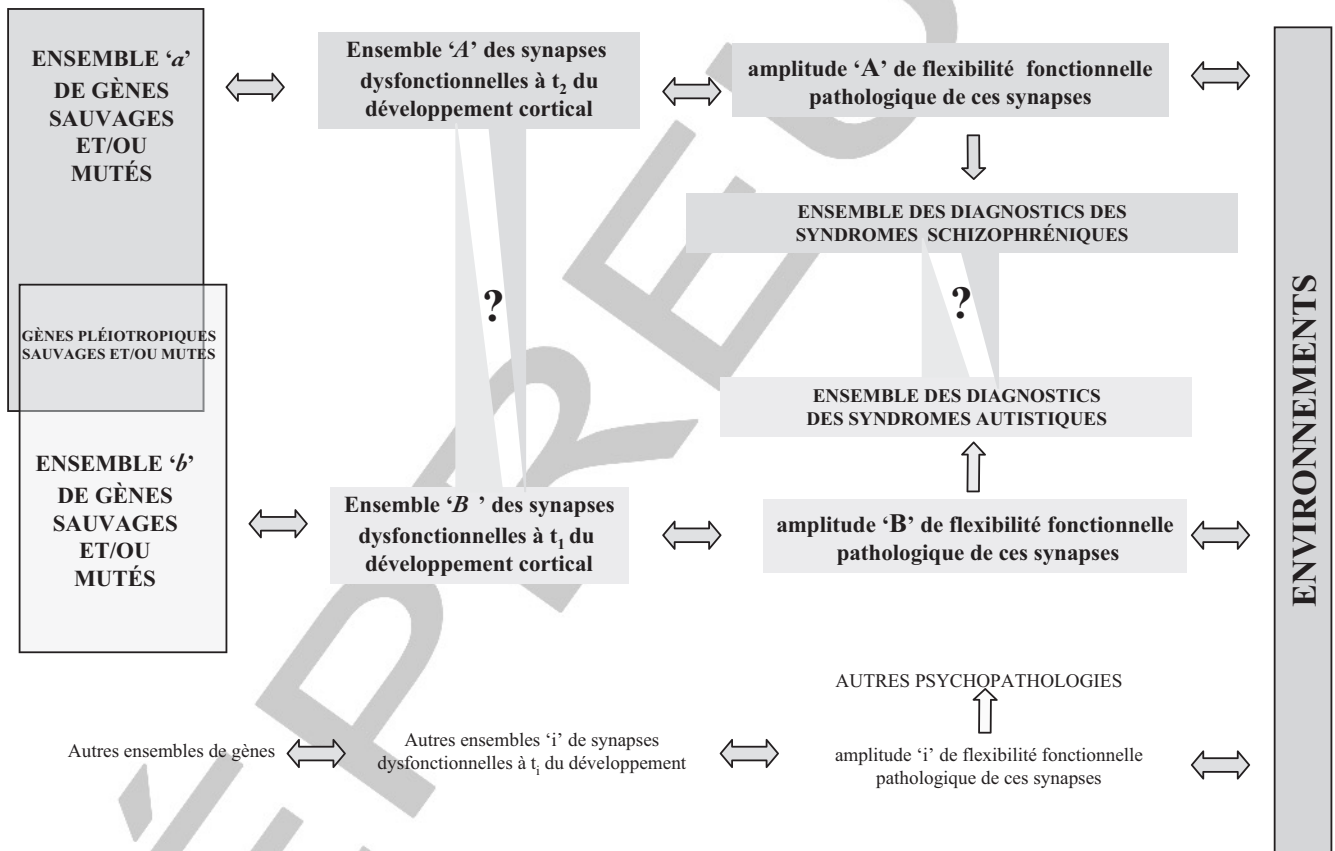
Diverses mutations affectent parfois des sous-ensembles de gènes identiques dans les syndromes schizophréniques, autistiques et autres. La distinction usuelle entre les tableaux cliniques de ces divers syndromes n'est pas reflétée dans la distribution des mutations dans ces ensembles de gènes servant les fonctions synaptiques. Face à la diversité des syndromes psychotiques, est-il significatif que ces mêmes gènes soient affectés par des

mutations distinctes ? Comment les neurobiologistes pourront-ils corrélérer la diversité des mutations identifiées avec la variabilité interindividuelle de la synpto-architectonie et avec la diversité des syndromes psychotiques ?

De plus, les interprétations des études génétiques associant divers ensembles de mutations à divers syndromes psychotiques sont parfois contradictoires [33]. La complexité des effets biologiques de ces mutations, des seuils techniques de leur détection, des méthodes d'échantillonnage des sujets et des organisations synpto-architectoniques ne permettent pas encore d'identifier des relations causales entre les ensembles de mutations, les physiopathologies et les symptômes observés par les cliniciens. On sait depuis longtemps qu'un gène peut être impliqué dans plusieurs fonctions et que chaque fonction physiologique est régulée très dynamiquement par un ensemble de gènes. Les synapses, les gènes et l'environnement sont réciproquement,

constamment et très dynamiquement, ligés en boucles. On peut proposer que dans les états pathologiques, ces interactions en boucles sont altérées. En simplifiant cette hypothèse : diverses combinaisons de mutations génétiques formeraient des synapses dysfonctionnelles, tandis que l'environnement, via ces circuits synaptiques altérés, enverrait vers le génome des signaux inhabituels modifiant la combinatoire des gènes exprimés (Fig. 5).

Tous ces gènes sont impliqués dans les différentes étapes de la mise en place et la maturation des circuits synaptiques, de leur plasticité pendant les périodes critiques, et de leur stabilisation pendant la puberté. Ces diverses pathologies affectent-elles diverses phases des cinétiques des synaptogenèses ? Les symptômes autistiques deviennent manifestes entre zéro et trois ans, c'est-à-dire pendant la phase 3 des synaptogenèses décrite ci-dessus. Dans cette hypothèse, c'est la formation de certaines synapses qui serait défaillante. Ces pathologies affectent-elles plutôt les plasticités synaptiques ?



**Fig. 5.** Les gènes et l'environnement ne s'opposent pas, ils interagissent en boucle. Leurs interactions moléculaires sont multiples et rapides. Des ensembles de gènes contrôlent la mise en place d'ensembles de synapses tout en conférant à ces dernières la capacité d'être raffinées par l'environnement pendant toute la vie. Cette capacité est maximale pendant les périodes critiques, y compris pour les fonctions cognitives. Dans l'hypothèse résumée ici, divers ensembles de mutations affectent des gènes codant pour diverses voies de signalisation synaptique. Ces mutations peuvent altérer les cinétiques des synaptogenèses et/ou les plasticités synaptiques au moment de l'affinement de la synpto-architectonie. En conséquence, les performances et la flexibilité des circuits synaptiques peuvent être augmentées ou diminuées. Alors, les interactions avec l'environnement sortent de la fenêtre naturelle de variabilité et les performances sensorimotrices et cognitives deviennent pathologiques selon des critères convenus médicalement. Ce tableau schématise deux des questions posées aux neurobiologistes : 1) comment décrire objectivement les rôles respectifs des ensembles de mutations et de l'environnement sur le volume ou l'amplitude de la flexibilité anatomique et fonctionnelle de la synpto-architectonie ? 2) Comment investiguer et interpréter biologiquement les chevauchements d'ensembles de mutations et d'ensembles de phénotypes observés entre diverses pathologies ?

Dans cette autre hypothèse, les mutations affectent la plasticité synaptique, c'est-à-dire les capacités des circuits synaptiques à être affinés en réseaux efficaces et à être modulés par les activités évoquées représentant l'environnement. Les symptômes schizophréniques sont identifiés pendant la phase 4 des synaptogenèses et/ou pendant la perte naturelle des synapses au cours de la puberté. Dans cette seconde hypothèse, c'est alors la stabilisation et/ou l'élimination des synapses qui seraient défailtantes. Ces deux hypothèses ne sont d'ailleurs pas exclusives.

Les nombreux réseaux synaptiques sont très interdépendants anatomiquement et physiologiquement. De ce fait, les chercheurs sont encore loin d'avoir identifié les séquences causales entre chaque groupe de mutations, chaque vague de synaptogenèse et chaque classe de symptômes. Il ne sera pas facile de distinguer une dysfonction microphysiologique synaptique de défauts de cinétiques des synaptogenèses et de défauts de plasticité synaptiques, puisque ces mécanismes sont intimement liés. Les modèles animaux devraient nous renseigner [25], mais si le cortex cérébral humain s'inscrit bien dans une continuité évolutive avec celui des autres mammifères, il n'est pas un simple agrandissement de cortex murin. La liste des singularités du cortex humain s'allonge constamment. Les chercheurs y observent en effet un génome et un transcriptome très actifs, un protéome très riche et une activité neurophysiologique soutenue [16]. Son activité métabolique est aussi très élevée [31], servant peut-être à maintenir simultanément l'homéostasie (continuité, stabilité) et la plasticité (discontinuités, réarrangements) synaptiques au long cours. On y trouve aussi des neurones et des synapses de très grandes tailles [3], des types uniques de neurones [27], ainsi que des cinétiques de synaptogenèses et des périodes critiques très longues, comme nous l'avons décrit ci-dessus.

Les diverses plasticités synaptiques, sources de nos capacités cognitives et de nos fragilités psychiques, offrent peut-être aussi des solutions thérapeutiques concevables dans l'avenir.

---

### **Manipulations épigénétiques réparatrices des synapses**

Pourrons-nous bientôt réparer des circuits synaptiques défectueux, par exemple en réinstaurant du développement contrôlé, de l'épigénèse synaptique orientée, dans le cortex cérébral adulte ? En ce moment, des neurobiologistes apprennent à maîtriser expérimentalement l'ouverture et la fermeture des périodes critiques [6-9]. Diverses stratégies sont déjà disponibles pour effectuer ces manipulations épigénétiques des synapses dans le cortex cérébral adulte. Des traitements pharmacologiques permettent d'ouvrir ou de prolonger les périodes critiques. L'administration d'un agoniste GABAergique

tel que le diazépam permet de remodeler les propriétés électrophysiologiques de neurones dans le cortex visuel primaire de rongeurs adultes exposés à un nouvel environnement [19,20]. L'administration chronique de fluoxétine, un antidépresseur, restaure la plasticité synaptique dans le cortex du rat adulte [37]. La fluoxétine augmente les taux de sérotonine, de noradrénaline, des facteurs de croissance neuronale et aussi la neurogenèse, et la synaptogenèse. Des traitements enzymatiques dépolymérisant la matrice extracellulaire, dont l'acide polysialique, associés à des apports de facteurs de croissance neuronaux, replastifient les réseaux neuronosynaptiques [32]. Cette restauration peut aussi s'effectuer en privilégiant le paramètre temps. Par exemple, des réapprentissage par petits incréments discrets, mais sur une longue durée [24], peuvent réorganiser les circuits neuronosynaptiques adultes. Les thérapies comportementales cognitives semblent aussi, au bout d'un temps suffisant, réorganiser au moins fonctionnellement des circuits corticaux [29]. Nous ne savons pas encore s'il y a aussi des réorganisations des distributions topologiques des synapses dans les circuits neuronaux impliqués. Un véritable travail psychanalytique au long cours ne peut être sans effet sur la synapto-architectonie corticale.

Un nombre croissant d'expériences sur les rongeurs montre que l'exposition d'un cortex adulte à un environnement enrichi active une multitude de gènes, replastifie les synapses et déclenche des synaptogenèses. Ces activations sont spécifiques pour chaque modalité concernée. 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. 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. Être père fait pousser des synapses dans le cortex adulte [22] ! Un environnement enrichi en odeurs stimule la neurogenèse et la synaptogenèse à partir de cellules souches dans le système olfactif adulte [1]. La restauration de la plasticité synaptique dans une modalité sensorielle donnée, par exemple dans le cortex visuel, peut aussi être stimulée par l'activation d'autres modalités sensorielles, motrices et cognitives, dans un environnement enrichi [10]. Pendant les périodes critiques, il est aussi possible de retarder la maturation des circuits synaptiques en plaçant les individus en environnement appauvri. Le développement dans un environnement de lumière stroboscopique ou dans le noir prolonge la période critique du développement du cortex visuel primaire [10]. Le développement dans un environnement sonore de « bruit blanc continu » prolonge celle du cortex auditif primaire [10]. Ces effets épigénétiques de l'environnement sont actuellement explorés sur des modèles animaux de neuropathologies humaines. Pour

l'instant, il s'agit surtout de rongeurs recombinés génétiquement avec ces mutations. Diverses modalités d'expositions contrôlées de ces mutants à des environnements appauvris ou enrichis retardent ou restaurent partiellement les défauts fonctionnels associés à ces mutations [28]. Un environnement enrichi peut ainsi prévenir les effets pathogènes de l'acide valproïque déclenchant un syndrome autistique [34].

Dans un futur proche, nous verrons des traitements combinant des manipulations pharmacologiques, enzymatiques, environnementales, des injections de vecteurs viraux recombinants ou bien des implantations intracorticales *in vivo* de cellules dont le génome aura été remanié *in vitro*. Toutes ces manipulations épigénétiques des synapses dans le cortex cérébral adulte ouvrent des perspectives thérapeutiques fascinantes.

Encore une fois, la synapto-architectonie corticale n'est pas le tout des fonctions cognitives, mais les altérations de la première accompagnent toujours les dérèglements des secondes. Parviendrons-nous à amender biologiquement ces altérations ? Sans dommage ? Si les synapses du cortex cérébral ont un rapport à la conscience et à la personnalité humaines, ces manipulations synaptiques en cours vont entrer encore plus au cœur de la liberté individuelle.

## Remerciements

Ces travaux sont soutenus par le CNRS et l'Institut Pasteur.

## Références

- Alonso M, Ortega-Pérez I, Grubb MS, et al. (2008) Experience-induced regulation of constitutive neurogenesis in the adult olfactory system. Submitted
- Anderson SA, Classey JD, Condé F, et al. (1995) Synchronous development of pyramidal neuron dendritic spines and parvalbumin-immunoreactive chandelier neuron axon terminals in layer III of macaque prefrontal cortex. *Neuroscience* 67(1): 7-22
- Benavides-Piccione R, Ballesteros-Yáñez I, DeFelipe J, Yuste R (2002) Cortical area and species differences in dendritic spine morphology. *J Neurocytol* 31(3-5): 337-46
- Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L (2000) Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 10(1): 138-45
- Bhardwaj RD, Curtis MA, Spalding KL, et al. (2006) Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 103(33): 12564-8
- Bourgeois JP (1997) Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Pædiatr (Suppl 422)*: 27-33
- Bourgeois JP (2001) Synaptogenesis in the neocortex of the newborn. In: Nelson C.A, Luciana M. (eds) *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. Cambridge, Mass. A Bradford Book. The MIT Press, 23-34
- Bourgeois JP (2002) Synaptogenesis in the neocortex of the newborn: the ultimate frontier for individuation? In: Lagercrantz H, Hanson M, Evrard P, Rodeck C. (eds) *The newborn brain. Neuroscience and clinical applications*, Cambridge: Cambridge University Press, Chapter 5: 91-113
- Bourgeois JP (2003) Le développement de la connectivité cérébrale : étape ultime de l'individuation ? In: Changeux JP. (ed) *Gènes et culture*, Paris : Éditions Odile Jacob, 93-115
- Bourgeois JP (2005) Synaptogenèses et épigenèses cérébrales. *Médecine-Science* 21: 428-33
- Bourgeois ML (2006) Les schizophrénies, Paris : PUF. Que sais-je ? N° 3491
- Braitenberg V, Schüz A (1998) *Cortex: statistics and geometry of neuronal connectivity*, Berlin: Springer
- Burkhalter A, Bernardo KL, Charles V (1993) Development of local circuits in human visual cortex. *J Neurosci* 13(5): 1916-31
- Cantor RM, Geschwind DH (2008) Schizophrenia: Genome, interrupted. *Neuron* 58: 165-7
- Durand C.M, Chaste P, Fauchereau F, et al. (2008) Identification d'une voie synaptique liée à l'autisme. *Médecine-Science* 24(1): 25-8
- Enard W, Khaitovich P, Klose J, et al. (2002) Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns. *Science* 296: 340-3
- Frankle WG, Lerma J, Laruelle M (2003) The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron* 39: 205-16
- Granier-Deferre C, Schaal B, De Casper AJ (2004) Prémices fœtales de la cognition. In: Lécuyer R. (ed.) *Le développement du nourrisson*, Paris : Dunod, 59-94
- Hensch TK (2003) Controlling the critical period. *Neurosci Res* 47: 17-22
- Hensch TK (2004) Critical period regulation. *Ann Rev Neurosci* 27: 549-79
- Huttenlocher PR, Dabholkar AS (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387: 167-78
- Kozorovitskiy Y, Hughes M, Lee K, Gould E (2006) Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 9(9): 1094-5
- Krubitzer L (2007) The magnificent compromise: cortical field evolution in mammals. *Neuron* 56: 201-8
- Linkenhoker BA, Knudsen EI (2002) Incremental training increases the plasticity of the auditory space map in adult barn owls. *Nature* 419: 293-6
- Low NC, Hardy J (2007) What is a schizophrenic mouse? *Neuron* 54: 348-402
- Mirnic K, Middletown FA, Marquez A, et al. (2000) Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 28: 53-67
- Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, et al. (1999) A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 96(9): 5268-73
- Nithianantharajah J, Hannan AJ (2006) Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 9: 697-709
- Paquette V, Lévesque J, Mensour B, et al. (2003) Change the mind and you change the brain: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 18: 401-9
- Persico AM, Bourgeron T (2006) Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends in Neurosci* 29(7): 349-58
- Preuss TM, Cáceres M, Oldham MC, Geschwind DH (2004) Human brain evolution: insights from microarrays. *Nat Rev Genet* 5: 850-60
- Rutishauser U (2008) Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nat Rev Neurosci* 9: 26-35



33. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, et al. (2008) No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatr* 165(4): 497-506
34. Schneider T, Turczak J, Przewlocki R (2006) Environmental enrichment reverses behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: issues for a therapeutic approach in autism. *Neuropsychopharmacology* 31: 36-46
35. Sullivan R, Wilson DA, Feldon J, et al. (2006) The International Society for Developmental Psychobiology annual meeting symposium: impact of early life experiences on brain and behavioral development. *Dev Psychobiol* 48(7): 583-602
36. Valor LM, Charlesworth P, Humphreys L, et al. (2007) Network activity independent coordinated gene expression program for synapse assembly. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 104: 4658-63
37. Vetencourt JFM, Sale A, Viegli A, et al. (2008) The antidepressant Fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science* 320: 385-8
38. White EL (2007) Reflections on the specificity of synaptic connections. *Brain Res Rev* 55(2): 422-9
39. Wojtowicz WM, Wu W, Abre I, et al. (2007) A vast repertoire of DSCAM binding specificities arises from modular interactions of variable Ig domains. *Cell* 130: 1134-45
40. Zecevic N (1998) Synaptogenesis in Layer I of the human cerebral cortex in the first half of gestation. *Cereb Cortex* 8: 245-52