

# NEUROSCIENCES & comportements

## La maturation du cerveau

Par CARLA SHATZ

- Carla SHATZ est professeur de neurobiologie à l'Université de Berkeley.
- D'après « POUR LA SCIENCE » N° 181 ; NOVEMBRE 1992

*Au cours du développement embryonnaire, le substrat de l'esprit s'élabore par formation de connexions entre les neurones. Le fonctionnement des circuits établis avant la naissance est indispensable au développement du cerveau.*

Dans un cerveau humain adulte, la mémoire, la vision, l'apprentissage, la pensée, la conscience et d'autres capacités de l'esprit sont assurés par plus de 100 milliards de neurones connectés. Le système nerveux adulte est remarquable par la précision de son câblage ; rien ne semble laissé au hasard, bien que, pendant les premières semaines du développement fœtal, les organes des sens ne soient même pas reliés aux centres embryonnaires de traitement des informations. *In utero*, les neurones se forment en des points précis, et leurs axones trouvent les voies appropriées pour gagner les neurones cibles et se connecter correctement à eux.

Comment ces liaisons neuronales s'établissent-elles si précisément? Certains neurobiologistes pensent qu'au cours du développement fœtal, le cerveau se câble comme un ordinateur : les divers composants seraient assemblés et connectés suivant un plan préétabli, et l'ordinateur serait branché à un moment donné de la vie prénatale par la commutation d'un interrupteur biologique. Dans cette hypothèse, la structure du cerveau serait intégralement codée dans un document biologique (probablement F ADN), et l'organe ne commencerait à fonctionner qu'à la fin du câblage.

Les recherches effectuées au cours des dix dernières années montrent que cette théorie est fautive : les circuits neuronaux se perfectionnent à partir d'une ébauche immature et, bien que nous naissions avec la quasi-totalité de nos neurones, la masse du cerveau à la naissance est quatre fois inférieure à celle du cerveau adulte. Le cerveau grossit à mesure que la taille des neurones, et le nombre des axones, des dendrites et de leurs connexions augmentent.

On a montré que le cerveau doit fonctionner pour bien se développer et que des enfants qui restent toute la journée dans leur berceau se développent très lentement : privés de stimulations, certains ne s'assoient pas avant 21 mois, et moins de 15 pour cent d'entre eux marchent avant trois ans! Les enfants ont besoin d'être stimulés - par le toucher, la parole et les images - pour se développer complètement. Faut-il alors placer les jeunes enfants dans des environnements variés afin de favoriser leur développement? Les travaux récents n'ont pas confirmé l'intérêt de telles surstimulations.

Les neurobiologistes ont encore beaucoup à faire avant de trouver si certaines stimulations favorisent la formation de connexions neuronales particulières chez les nouveau-nés. Pour commencer, ils ont étudié le système visuel de tout jeunes animaux, en les plaçant dans des environnements visuels spécifiques et en observant les réactions déclenchées par de petites modifications.



*1. CET EMBRYON HUMAIN AGE DE SIX SEMAINES mesure environ deux centimètres et demi. On voit déjà ses yeux, ses membres et l'ébauche de son cerveau. La stimulation neuronale participe au développement des différents éléments du système nerveux : elle commence in utero et se poursuit après la naissance.*

Comme tous les mammifères ont quasiment le même système visuel et que les neurones de ce système ressemblent beaucoup à ceux des autres systèmes cérébraux, les résultats de ces recherches s'appliquent vraisemblablement au système nerveux humain.

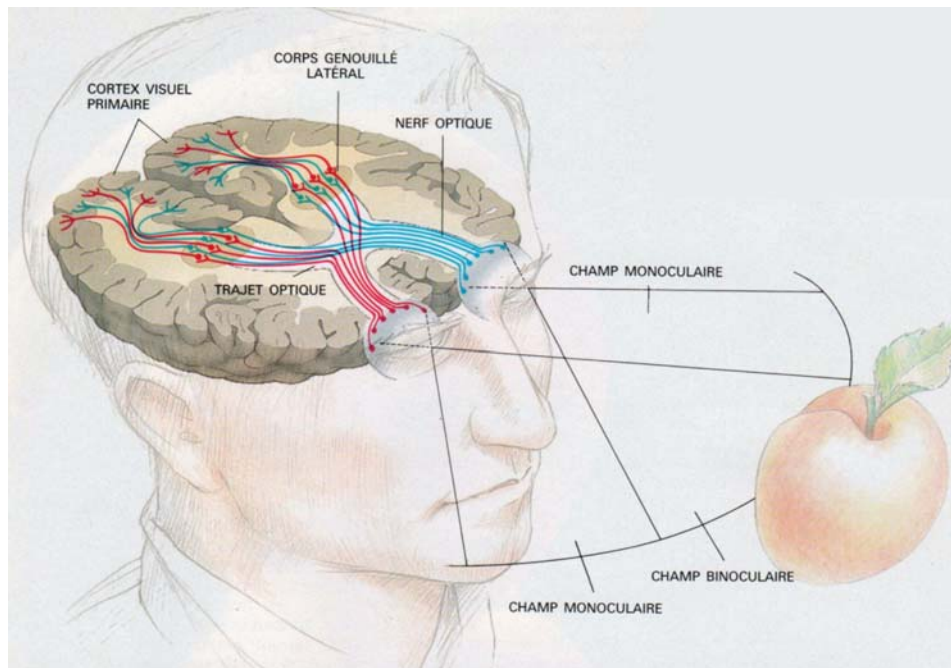
### Les colonnes de dominance oculaire

Dans le cas du système visuel, les neurophysiologistes connaissent les fonctions des différentes structures cérébrales et les voies neuronales dont les réactions s'enchaînent, de la réception d'un stimulus visuel à la réaction physiologique correspondante. Tout commence lorsque les cônes et les bâtonnets de la rétine transforment la lumière en signaux nerveux, lesquels sont transmis à des interneurons rétiniens, puis aux neurones de sortie de la rétine, les cellules ganglionnaires.

Les axones de ces dernières (qui constituent le nerf optique) sont connectés à deux structures relais à l'intérieur du cerveau, les corps genouillés latéraux, qui transmettent ensuite l'information visuelle à des neurones spécifiques de la couche IV du cortex visuel primaire (qui comprend six couches), dans le lobe occipital de chaque hémisphère cérébral (voir la figure 2).

À l'intérieur des corps genouillés latéraux, les axones des cellules ganglionnaires de chaque œil sont parfaitement séparés : les axones d'un œil alternent avec ceux de l'autre et forment ainsi des couches spécifiques de l'œil gauche ou de l'œil droit.

De même, les axones des corps genouillés latéraux aboutissent dans des régions spécifiques de la couche corticale IV, et les territoires correspondant à chaque œil forment des structures particulières, les colonnes de dominance oculaire, qui alternent avec celles de l'autre œil.



*2. DANS LE SYSTEME VISUEL adulte, les axones qui propagent les informations provenant de l'œil droit (en rouge) et de l'œil gauche (en bleu) sont séparés. Dans chaque rétine, les axones des cellules ganglionnaires voisines sont connectés à des neurones voisins des corps genouillés latéraux. De même, les axones des neurones de ce dernier système se prolongent jusque dans les couches du cortex visuel. L'organisation topographique du système est en partie responsable de la vision binoculaire.*

Pour qu'un tel réseau se crée, au cours du développement embryonnaire, les axones doivent se prolonger jusqu'à ce qu'ils atteignent les structures cibles, situées parfois très loin des corps cellulaires : les cellules ganglionnaires de la rétine naissent à l'intérieur de l'œil ; les neurones des corps genouillés latéraux apparaissent dans une structure embryonnaire nommée diencephale, qui se différencie ensuite en thalamus et hypothalamus ; les neurones de la couche IV proviennent d'un autre protoorgane, le télencéphale, qui se transforme en cortex cérébral.

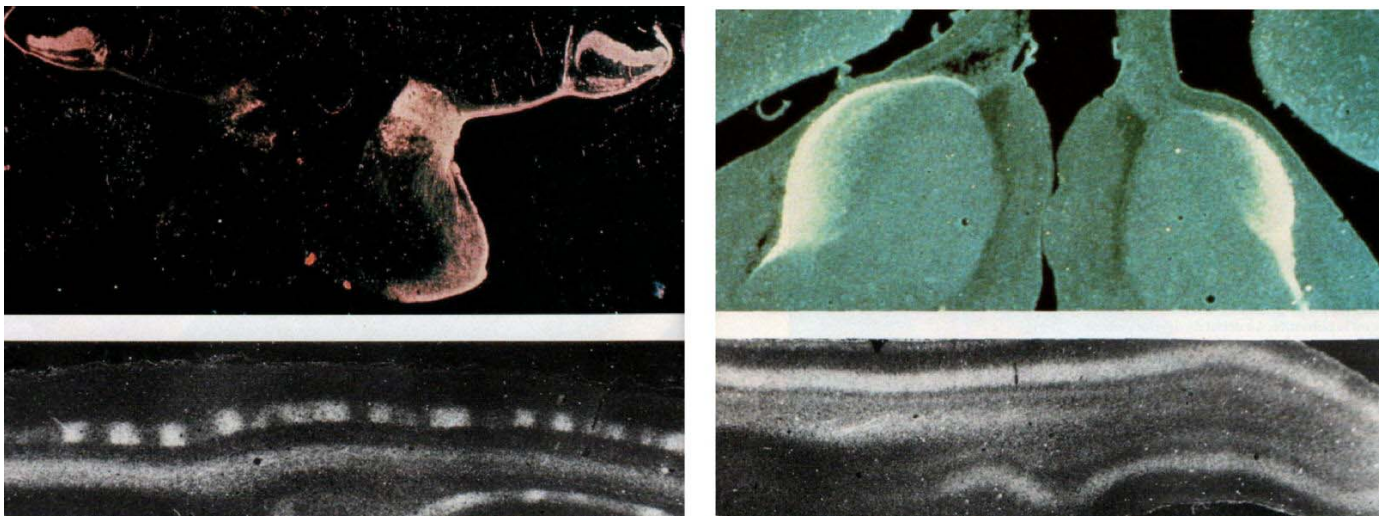
Dès le début du développement fœtal, ces trois structures sont distantes de plusieurs diamètres cellulaires, mais, après avoir identifié leurs cibles, les axones les atteignent et s'organisent correctement, c'est-à-dire que les axones de neurones voisins d'une même structure établissent des contacts avec des neurones voisins de la cible.

Ce mécanisme de développement ressemble à la mise en place de lignes téléphoniques entre des habitations de villes différentes. Par exemple, pour relier Paris à Brest, les lignes doivent traverser plusieurs villes, dont Le Mans, Laval, Rennes ; une fois à Brest, les câbles doivent être tirés jusqu'au quartier approprié (ou cible), puis jusqu'à l'adresse précise (ou localisation topographique).

Corey Goodman, de l'Université de Berkeley, et Thomas Jessel, de l'Université Columbia, ont montré que, dans la plupart des cas, les axones reconnaissent immédiatement la voie qu'ils doivent emprunter, qu'ils la suivent et qu'ils sélectionnent leur cible avec une excellente précision. Quelque «guide moléculaire» semble orienter la croissance de ces axones ; leur extrémité, ou cône de croissance, reconnaîtrait la voie à emprunter en détectant des molécules de la surface des neurones situés sur son chemin. Les neurones cibles pourraient également libérer temporairement des molécules-guides pour orienter les axones

(quand on supprime ces indications moléculaires par des manipulations génétiques ou chirurgicales, les axones se développent de façon désordonnée). Lorsqu'ils ont atteint leur cible, les axones doivent encore sélectionner l'adresse correcte ; cette sélection, contrairement à celle de la voie et de la cible, n'est pas directe et elle nécessite plusieurs réajustements.

L'imprécision de la sélection de l'adresse a été découverte lors d'expériences utilisant des traceurs radioactifs : en injectant ces traceurs à des instants successifs du développement fœtal, les neurophysiologistes ont découvert que la configuration des projections axonales évolue ; l'apparition des diverses structures cérébrales à différentes phases du développement complique la sélection de l'adresse. Ainsi Pasko Rakic, à l'Université Yale, a montré que, dans le système visuel du singe, les premières connexions apparaissent entre la rétine et les corps genouillés latéraux, puis entre ces derniers et la couche IV du cortex visuel. D'autres études ont mis en évidence que, chez le chat et les primates (l'Homme y compris), les couches des corps genouillés latéraux se développent avant la formation des bâtonnets et des cônes de la rétine et, par conséquent, avant que la vision ne soit possible. À Harvard, nous avons montré avec Simon LeVay et Michael Stryker que les colonnes de dominance oculaire de la couche IV n'existent pas dans le cortex visuel du chat, à la naissance (*voir la figure 3*) ; en outre, aux stades antérieurs du développement, pendant la vie fœtale, les corps genouillés latéraux ne présentent pas la structure en couches qui existe chez l'adulte. De même, les neurones n'acquièrent leurs spécificités fonctionnelles qu'ultérieurement. Des enregistrements électrophysiologiques, réalisés à l'aide de microélectrodes implantées dans le cortex visuel de chats et de singes nouveau-nés, ont révélé que la majorité des neurones de la couche IV réagissent aussi bien à la stimulation visuelle des deux yeux ; au contraire, chez l'adulte, chaque neurone de la couche IV ne réagit qu'à des stimulations d'un seul des deux yeux : au cours de la sélection de l'adresse, les axones corrigent leurs «erreurs» initiales en éliminant les entrées issues du «mauvais» œil.



*3. LE SYSTEME VISUEL DU CHAT (vu de dessus) a été visualisé grâce à un marqueur injecté dans l'humeur vitreuse de l'œil gauche. Seuls les territoires recevant des signaux issus de l'œil gauche sont de couleur claire. Chez l'adulte, la plupart des signaux que reçoit l'œil gauche aboutissent dans le corps genouillé latéral droit (la structure en haut à droite de l'illustration de gauche, en haut), bien qu'en raison du câblage du système visuel le corps genouillé gauche soit légèrement marqué (en haut à gauche de la même illustration) : on constate que la bande centrale du corps genouillé gauche est blanche, tandis qu'elle était noire dans le corps genouillé droit, ce qui indique une complémentarité des deux corps genouillés latéraux. Une telle ségrégation se retrouve dans les colonnes de dominance oculaire de la couche IV du cortex visuel (en bas à gauche) ; les zones sombres correspondent aux projections des axones de l'œil droit. Au contraire, au cours du développement (à droite), les axones n'ont pas de cibles privilégiées, et la ségrégation entre l'œil droit et l'œil gauche n'a pas encore eu lieu : le marqueur se répartit uniformément entre les deux corps genouillés et il n'y a pas de colonnes de dominance (en bas). Les corps genouillés embryonnaires (en haut à droite, les deux structures centrales) sont plus rapprochés que chez l'adulte.*

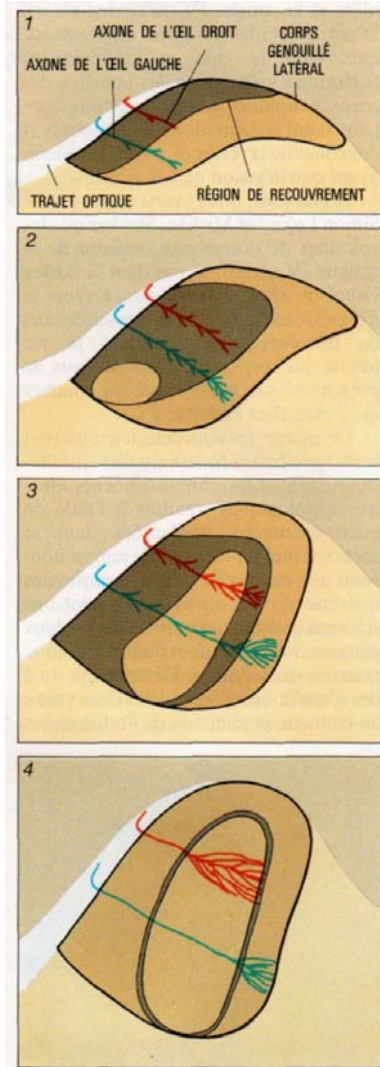
En 1983, avec Peter Kirkwood, nous avons montré comment les axones ajustent précisément leurs connexions. Sur des cerveaux de fœtus de chats âgés de six semaines (la gestation des chats dure environ neuf semaines), nous avons prélevé une grande partie des voies visuelles - des cellules ganglionnaires jusqu'aux corps genouillés latéraux-, et les avons placées dans un milieu qui reproduit les conditions physiologiques et où les cellules restaient vivantes pendant 24 heures environ. Dans ces neurones, nous avons alors pu placer des microélectrodes à l'aide desquelles nous stimulions électriquement les deux nerfs optiques, afin de faire décharger les cellules ganglionnaires. Nous avons ainsi observé que les neurones des corps genouillés latéraux réagissent aux signaux émis par les cellules ganglionnaires des deux yeux, alors que, chez les animaux adultes, les couches réagissent uniquement aux signaux émis par un des deux yeux.

### La fonction crée l'organe

L'établissement de domaines neuronaux fonctionnellement distincts (comme les couches et les colonnes de dominance oculaire) indique que les axones corrigent les erreurs faites lors de la sélection de l'adresse et modifient leurs connexions en cours de fonctionnement. En 1986, mon collègue David Sretavan étudia ces réorganisations en marquant les axones de cellules ganglionnaires de fœtus de chat sur toute leur longueur - du corps cellulaire, dans la rétine, jusqu'à leur extrémité, dans les corps genouillés latéraux - à plusieurs étapes successives du développement.

Au cours des premières étapes du développement, lorsque les axones des cellules ganglionnaires atteignent les corps genouillés latéraux (à environ cinq semaines de gestation), ils ont une forme très simple de bâtonnet, lequel est terminé par un cône de croissance. Quelques jours plus tard, les axones issus des deux yeux deviennent «poilus» : de courtes ramifications latérales apparaissent sur toute leur longueur. Ces ramifications latérales sont le signe que les voies d'entrée des deux yeux se mélangent et que les aires neuronales n'ont pas encore leur structure adulte, caractérisée par la ségrégation des neurones qui traitent les informations provenant de chaque œil.

Puis les terminaisons se ramifient, tandis que disparaissent les branches latérales. Bientôt, les axones de chaque œil ont des terminaisons très ramifiées, localisées dans des couches particulières. Les axones d'un œil, dans les territoires où sont rassemblés des axones de l'autre œil, sont lisses et dépourvus de ramifications (*voir la figure 4*).



*4. LA REORGANISATION DES AXONES dans les corps genouillés latéraux se produit avant la naissance. Au début du développement (1), les axones des deux yeux sont simples et se terminent par des cônes de croissance. Dans la région sombre, les signaux provenant des deux yeux se mélangent. Au cours du développement (2), de nombreuses branches latérales se développent sur les axones. Puis ces derniers commencent à perdre certaines de ces branches latérales et à se ramifier à leur extrémité (3). Finalement ces terminaisons occupent des territoires distincts et forment des couches spécifiques de chaque œil.*

Les connexions adultes résultent à la fois de la disparition de certaines ramifications et de l'apparition de nouvelles branches. Apparemment, les axones atteignent d'abord de nombreuses adresses différentes dans les structures cibles, puis ils éliminent les erreurs de destination. Les axones se réarrangent-ils parce que des signaux moléculaires particuliers apparaissent à la surface des cellules cibles? Cette hypothèse séduisante n'a pas été prouvée. Il semble plutôt que les neurones de la cible soient initialement tous des cibles potentielles, et qu'une compétition entre les entrées aboutisse à la formation d'aires fonctionnelles particulières.

Les expériences de David Hubel et de Torsten Wiesel, à Harvard, indiquent quelle pourrait être cette compétition. Quand, dans les années 1970, ils ont étudié les mécanismes de formation de cataractes chez l'enfant, on savait que, sans un traitement rapide, ces cataractes entraînent une cécité permanente de l'œil atteint.

Afin de reproduire cet effet, D. Hubel et T. Wiesel ont suturé l'une des paupières de chats nouveau-nés et découvert qu'une seule semaine d'un tel traitement perturbe la formation des colonnes de dominance oculaire : les cibles des neurones du corps genouillé latéral qui correspondent à l'œil fermé sont anormalement petits, dans la couche IV du cortex, tandis que les axones de l'œil ouvert occupent des territoires beaucoup plus vastes. Ces effets ne se manifestent que pendant une période critique. Les

cataractes qui apparaissent chez l'adulte ne provoquent pas de cécité durable quand elles sont corrigées par une intervention chirurgicale ; apparemment la période critique est terminée depuis longtemps, de sorte que le câblage du cerveau ne peut plus être perturbé.

### Le choix des connexions

Ainsi la formation des colonnes de dominance oculaire résulterait de l'usage des yeux. Les axones des corps genouillés latéraux des deux yeux se disputent un même territoire de la couche IV et, si les deux yeux sont aussi actifs, les colonnes des deux yeux sont identiques ; lorsque le fonctionnement est déséquilibré, les territoires de la couche IV ne sont pas répartis équitablement entre les deux yeux.

Comment l'usage du système visuel en modifie-t-il durablement l'anatomie? Lorsque chaque cellule de l'œil est stimulée, elle émet des potentiels d'action qui sont véhiculés par les axones des cellules ganglionnaires vers le cerveau. L'occlusion d'un œil perturbe peut-être le développement des colonnes de dominance oculaire, parce que les potentiels d'action issus de l'œil fermé sont peu nombreux. Si tel est le cas, le blocage de tous les potentiels d'action, pendant la période postnatale critique, devrait empêcher les axones des deux yeux de se répartir correctement et entraîner un développement anormal du cortex visuel. C'est effectivement ce qu'ont montré M. Stryker et son collègue William Harris, qui ont utilisé de la tétrodothine pour bloquer les potentiels d'action des cellules ganglionnaires de la rétine : les colonnes de dominance oculaire de la couche IV ne se sont pas formées (quant aux couches des corps genouillés latéraux, elles n'ont pas été modifiées, puisqu'elles sont déjà formées à la naissance).

Pendant les potentiels d'action ne suffisent pas à différencier les couches du cortex. La différenciation n'est appropriée que si l'activité neuronale est définie, aussi bien temporellement que spatialement, et se produit dans des synapses particulières. M. Stryker et sa collègue Sheri Strickland ont montré que la stimulation simultanée de tous les axones des nerfs optiques empêche la ségrégation des axones issus des corps genouillés latéraux en colonnes de dominance oculaire dans la couche IV. Au contraire, les colonnes apparaissent dans le cortex visuel lorsque les nerfs optiques sont actifs à des moments différents. Par conséquent, les neurones qui émettent des potentiels d'action simultanément s'associent. Selon le moment où les potentiels d'action sont émis, certaines connexions synaptiques sont renforcées, et d'autres affaiblies, puis éliminées. Normalement l'usage du système visuel corrèle correctement l'activité des cellules ganglionnaires voisines, dans la rétine, parce qu'elles reçoivent des stimuli issus d'une même zone du champ visuel.

Quel mécanisme synaptique renforce ou affaiblit les connexions? Dès 1949, Donald Hebb, de l'Université McGill, avait imaginé des configurations synaptiques telles que l'intensité de couplage augmente quand l'activité des cellules présynaptiques (celles qui émettent les neurotransmetteurs) et des cellules postsynaptiques (celles qui reçoivent ces signaux chimiques) coïncident.

Les études du phénomène de potentialisation à long terme dans l'hippocampe ont identifié de telles synapses de Hebb : quand deux neurones de l'hippocampe, liés par une synapse, sont simultanément actifs, l'efficacité de la transmission synaptique augmente entre les cellules. Le renforcement dure de plusieurs heures à plusieurs jours. On pense aujourd'hui que ces synapses sont indispensables à la mémoire et à l'apprentissage (voir *Les bases biologiques de l'apprentissage* par Eric Kandel et Robert Hawkins, page 70). Yves Fregnac et ses collègues du Laboratoire des biomembranes et ensembles neuronaux, à Orsay, ainsi que Wolf Singer et ses collègues de l'Institut Max Planck de Francfort ont également montré que des synapses de Hebb sont présentes dans le cortex visuel pendant la période critique, mais on n'en comprend pas encore bien le rôle. On ignore comment l'activité simultanée des neurones pré- et postsynaptiques modifie durablement la transmission. Les neurones postsynaptiques détectent vraisemblablement l'activité présynaptique et renvoient des signaux à tous leurs neurones présynaptiques activés, mais cette explication n'est pas suffisante, puisque, pendant la formation des colonnes de dominance oculaire, les synapses entre des neurones qui ne sont pas simultanément actifs sont affaiblies, puis éliminées : il existe un mécanisme supplémentaire qui affaiblit les jonctions synaptiques inappropriées. Cet affaiblissement - une sorte de dépression à long terme - se produirait lorsque les potentiels d'action présynaptiques sont indépendants de l'activité postsynaptique. Il semble avoir été observé dans l'hippocampe, dans le cervelet et, vraisemblablement aussi, dans le cortex visuel.

Un remaniement axonal très semblable se produit entre les motoneurones de la moelle épinière et leurs muscles-cibles. Chez l'adulte, les fibres musculaires ne reçoivent leurs commandes que d'un seul motoneurone. Pourtant, lorsque les motoneurones établissent leurs premiers contacts avec les fibres musculaires, chaque fibre musculaire reçoit des entrées de plusieurs neurones moteurs. Puis, comme dans le système visuel, certaines entrées sont éliminées, et la configuration adulte des connexions se fige. Le mécanisme d'élimination nécessite que l'activité des potentiels d'action engendrée par les neurones moteurs ait lieu à des moments précis.

On peut poursuivre l'analogie entre la configuration spatio-temporelle spécifique de l'activité neuronale et le câblage d'un réseau téléphonique : certains appels émis d'une ville (les corps genouillés latéraux du système visuel) vers une autre ville (le cortex visuel) servent à vérifier que les connexions ont été correctement établies ; lorsque deux neurones voisins d'un corps genouillé latéral appellent simultanément deux adresses voisines du cortex, les téléphones sonnent en même temps, ce qui confirme que les relations entre voisins ont été correctement conservées au cours du câblage. Cependant, si l'un des neurones voisins des corps genouillés latéraux établit par erreur des connexions avec des parties très éloignées de la couche IV, ou avec des régions qui reçoivent des informations issues de l'autre œil, le téléphone appelé sonnera très rarement en même temps que ceux appelés par ses voisins. Ce décalage entraînera l'affaiblissement et, finalement, l'élimination de cette ligne.

## L'activité visuelle *in utero*

Les recherches précédemment considérées s'intéressent au remaniement des connexions chez des animaux déjà pourvus d'un système visuel ou moteur fonctionnel. Que se passe-t-il au cours des périodes antérieures du développement? Des remaniements ont-ils lieu avant même que le cerveau ne réagisse aux stimulations du monde extérieur? Afin de répondre à ces questions, nous avons étudié la formation des couches dans les corps genouillés latéraux du chat.

Ce mécanisme a lieu avant que les bâtonnets et les cônes ne soient formés. Nous avons cherché si des territoires spécifiques de chaque œil se développaient dans les différentes couches, avant que des potentiels d'action ne soient propagés dans le cerveau à partir de la rétine. Nous pensions que, si l'activité visuelle est également nécessaire au début du développement, elle doit être engendrée spontanément dans la rétine, peut-être par les cellules ganglionnaires elles-mêmes. Dans ce cas, l'activité des cellules ganglionnaires de la rétine participerait à la construction des couches, toute la machinerie synaptique nécessaire à la compétition entre les cellules étant déjà en place, et l'on inhiberait la formation des couches spécifiques de chaque œil en bloquant la transmission de signaux des yeux vers les corps genouillés latéraux. Afin de supprimer cette activité pendant le développement fœtal, nous avons implanté des micropompes à tétrotoxine *in utero*, juste avant que les couches des corps genouillés latéraux ne commencent à se former normalement (à environ six semaines de gestation).

**Deux** semaines plus tard, nous avons analysé le cerveau des animaux : la tétrotoxine n'avait pas bloqué la croissance des axones ganglionnaires, mais elle avait inhibé la formation des couches spécifiques de chaque œil. Les ramifications de ces axones étaient étonnantes : contrairement aux axones normaux du même âge, qui ne portent de ramifications qu'à leur extrémité, les axones traités à la tétrotoxine étaient ramifiés sur toute leur longueur. Les potentiels d'action dans ces axones semblaient constituer l'information nécessaire à l'élimination des branches latérales et à l'élaboration des terminaisons.

En 1988, alors que nous achevions ces expériences, Lucia Galli-Resta et Lamberto Maffei, de l'Université de Pisé, réussirent à enregistrer les signaux émis par des cellules ganglionnaires *in utero*. Ils montrèrent ainsi, directement, que les cellules ganglionnaires rétiniennes émettent effectivement des bouffées de potentiels d'action malgré l'immaturité des yeux. Ainsi l'activité spontanée des cellules ganglionnaires est nécessaire à la ségrégation de leurs axones et à la formation des couches spécifiques de chaque œil. Cette activité des cellules ganglionnaires fœtales n'est sans doute pas aléatoire : si les cellules déchargeaient au hasard, les mécanismes de sélection des terminaisons, qui se fondent sur la coordination des signaux émis, ne fonctionneraient pas.

Dans un même œil, les cellules ganglionnaires voisines doivent émettre de façon quasi synchrone, et les cellules ganglionnaires des deux yeux de façon asynchrone. Enfin les synapses entre les cellules ganglionnaires et les neurones des corps genouillés latéraux doivent fonctionner un peu comme les synapses de Hebb : elles doivent détecter les activités axonales synchrones afin de se renforcer.

## Une activité rétinienne spontanée

Afin de détecter de telles configurations d'activité spontanée synchrone, nous devons enregistrer les potentiels d'action émis simultanément par de nombreuses cellules ganglionnaires fœtales, au stade embryonnaire où les couches se forment. Nous y sommes parvenus grâce à une invention de Markus Meister, de Jérôme Fine et de leurs collègues de l'Institut de technologie de Californie : il s'agit d'un dispositif composé de 61 électrodes d'enregistrement réparties en réseau hexagonal ; chaque électrode détecte les potentiels d'action d'une ou de plusieurs cellules. Nous avons prélevé des rétines fœtales complètes et les avons placées, les cellules ganglionnaires au-dessous, sur ce réseau d'électrodes (il est impossible de placer les électrodes directement sur l'œil, *in utero*). Les rétines disséquées étaient placées dans des solutions qui préservaient les tissus dans de bonnes conditions pendant plusieurs heures.

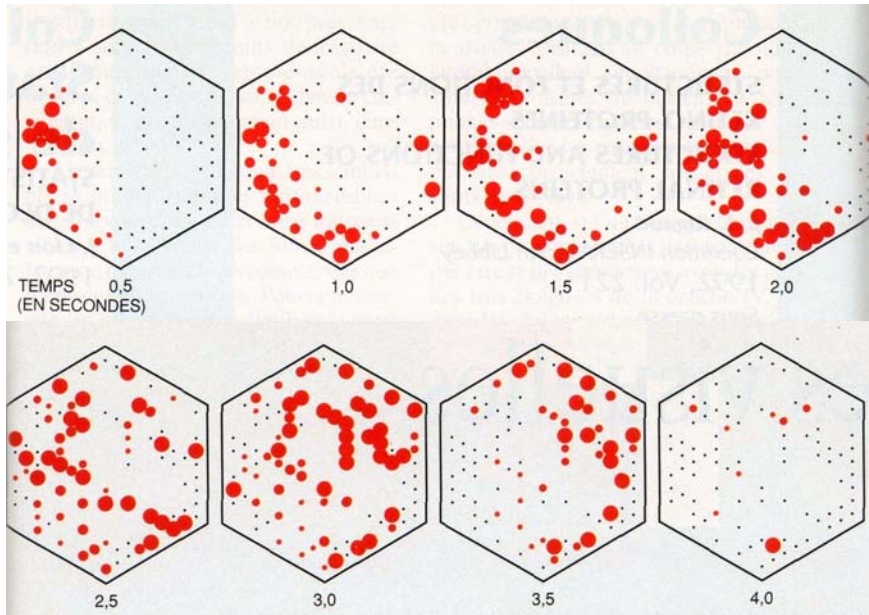
Nous avons ainsi enregistré les potentiels d'action spontanés émis simultanément par une centaine de cellules. Toutes les cellules analysées déchargeaient à moins de cinq secondes les unes des autres, selon un rythme précis : les bouffées de potentiels d'action, qui duraient plusieurs secondes, étaient suivies de longs silences qui duraient entre 30 secondes et deux minutes. Ces expériences ont confirmé que l'activité des cellules ganglionnaires est coordonnée et que l'activité des cellules voisines est davantage coordonnée que celle de cellules éloignées. En outre, l'activité des neurones de la rétine semble se propager à une vitesse de l'ordre de 100 micromètres par seconde (dix à cent fois inférieure à la vitesse de propagation des potentiels d'action). Après chaque période de silence, la nouvelle vague balaie la rétine dans une direction aléatoire, totalement différente de la précédente. Ces vagues rétiniennes spontanées ont lieu pendant toute la période où se forment les couches spécifiques de chaque œil, et elles disparaissent quand le système visuel devient fonctionnel. Ces vagues sont un excellent moyen de coordination des cellules ganglionnaires voisines. L'intervalle de temps qui les sépare est également suffisant pour que seules les cellules ganglionnaires voisines soient synchrones. Cette organisation servirait à ajuster les relations entre les axones des cellules ganglionnaires et les couches spécifiques de chaque œil. Enfin la direction aléatoire des vagues évite que les cellules ganglionnaires des deux yeux n'émettent simultanément. Nous prévoyons de perturber les vagues afin de déterminer si elles participent vraiment au développement des connexions, et d'enregistrer les potentiels émis simultanément par les cellules ganglionnaires voisines afin de savoir si les cellules des corps genouillés latéraux utilisent ces potentiels pour renforcer certaines synapses et en éliminer d'autres. Cela semble probable, car la potentialisation à long terme de la transmission synaptique entre les axones des cellules ganglionnaires et les neurones des corps genouillés latéraux a lieu dès le début du développement. Avant même le début de la fonction visuelle, les cellules ganglionnaires émettent spontanément des potentiels d'action selon un agencement approprié qui établit les connexions nécessaires.

On ignore encore si la rétine est un cas particulier, ou si les autres régions du système nerveux ont une activité spontanée propre, lors du développement du cerveau, mais des expériences semblent indiquer que l'activité des neurones

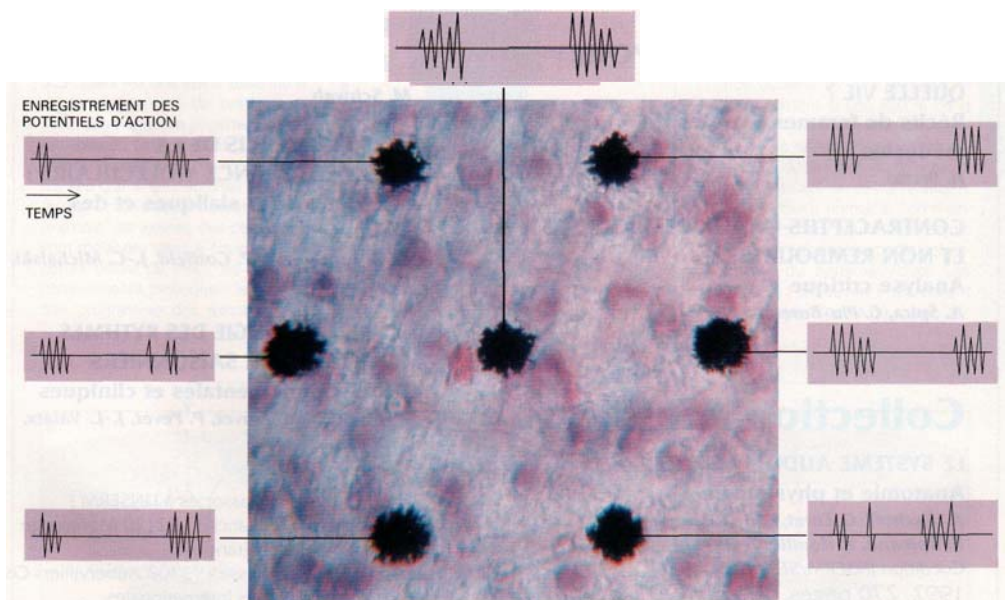
moteurs de la moelle épinière est également coordonnée dès le début du développement. Des signaux spontanés, dans ce système comme dans le système visuel, préciseraient les connexions d'abord diffuses entre les cibles.

La participation de l'activité neuronale au développement du cerveau a plusieurs avantages : d'abord, le système nerveux peut profiter de son expérience et s'adapter. Chez les vertébrés supérieurs, cette adaptabilité subsiste longtemps : apparue *in utero*, elle se prolonge après la naissance, pour le système visuel des primates, et permet la coordination des deux yeux, nécessaire à la vision binoculaire et à la perception stéréoscopique de la profondeur.

L'économie génétique du codage est un deuxième avantage : si toutes les connexions neuronales devaient s'établir à partir d'un marquage moléculaire particulier, un nombre considérable de gènes devraient coder le plan du cerveau. Au contraire, les règles de remaniement que nous avons décrites, fondées sur l'activité neuronale, n'imposent que la description du mécanisme général de remaniement. Les neurophysiologistes devront élucider les bases moléculaires et cellulaires qui imposent ces règles.



5. L'ACTIVITE RETINIENNE, enregistrée toutes les demi secondes au moyen de micro-électrodes implantées sur une plaquette hexagonale (les points noirs), est localement synchronisée. Chaque illustration représente l'emplacement et l'intensité de décharge (en rouge) des cellules ganglionnaires actives. Cette vague d'activité rétinienne balaie la rétine de la gauche vers la droite, mais la suivante, environ 30 secondes plus tard, se propagera dans une direction aléatoire, totalement différente de la précédente.



6. ON ENREGISTRE DES POTENTIELS D'ACTION dans la rétine en développement à l'aide de micro-électrodes (les taches noires). Celles-ci détectent les faibles courants extracellulaires qui circulent lorsque les cellules ganglionnaires (en mauve) se déchargent. On constate que toutes ces cellules émettent leurs potentiels d'action presque en même temps. Chaque bouffée de potentiels d'action dure plusieurs secondes et est suivie d'un silence qui dure de 30 secondes à deux minutes. L'aire représentée ici correspond à trois pour cent de la surface totale de la rétine.

## DÉVELOPPEMENT ET FONCTIONNEMENT DU CERVEAU

La ségrégation des signaux visuels est une étape essentielle du développement du système visuel : chaque œil se projette dans un territoire du cortex visuel qui lui est propre. Cependant ce mécanisme n'a lieu que si les neurones sont stimulés. Chez le chat nouveau-né, par exemple, les axones des deux yeux sont mélangés dans la couche IV du cortex visuel (a), mais les stimulations visuelles provoquent la séparation progressive des axones et la

formation des colonnes de dominance oculaire (b). On perturbe ce développement si l'on injecte de la tétrodotoxine : les axones des deux yeux ne se séparent pas, et les colonnes de dominance oculaire ne se forment pas (c). On perturbe ainsi le développement normal si l'on maintient un des deux yeux fermé, ce qui prive de stimulations la partie correspondante du système visuel. Les axones de l'œil ouvert s'approprient alors la majeure partie du cortex (d).

