

Le développement du système nerveux

Premières étapes

Les neurones ont la particularité de cesser leur prolifération, pour l'essentiel, avant la naissance. Dès les premiers temps de vie extra-utérine, les dizaines de milliards de neurones sont groupés en noyaux, suivant des organisations cytoarchitecturales complexes, et liés entre eux par des réseaux de connexions. Le fonctionnement cérébral durant toute la vie dépend, d'abord, de cette mise en place extrêmement précoce. La période de neurogenèse et d'organogenèse qui, chez l'homme, ne dure que quelques semaines est donc d'une importance majeure.

La neurogenèse s'effectue exclusivement au niveau de zones germinatives de l'ectoderme nerveux. Au cours de la phase de neurulation, un phénomène d'induction conduit une partie de l'ectoderme à former les structures nerveuses primitives, le tube neural et les crêtes neurales, qui engendreront respectivement les neurones et les cellules macrogliales du système nerveux central d'un côté, et de l'autre le système nerveux périphérique et plusieurs autres types cellulaires dont les cellules chromaffines et le glomus carotidien. Le tube et les crêtes sont constitués de cellules neuroépithéliales présentant une activité proliférative intense. Au cours du cycle mitotique, le noyau cellulaire se déplace entre la face ventriculaire (interne) et parenchymateuse (externe) des zones germinatives (figure 1) suivant une courbe qui, à chaque phase du cycle, fait correspondre une localisation du noyau cellulaire. Un certain nombre de cycles mitotiques augmente le nombre de cellules souches prolifératives et, par conséquent, la taille du tube. Cette croissance est irrégulière,

la région antérieure du tube neural s'élargissant en trois vésicules dont les dérivés constitueront les différentes régions de l'encéphale. Après plusieurs cycles mitotiques, un neuroblaste quitte la zone germinative et s'enfonce dans le parenchyme cérébral en formation après chaque mitose. On peut ainsi non seulement localiser l'origine d'un neurone dans le tube neural, mais aussi dater sa naissance. En fonction des dates

d'apparition et de migration des neuroblastes, on peut grossièrement définir trois gradients de maturation dans le système nerveux central embryonnaire, l'un de l'arrière vers l'avant (de la moelle épinière vers les hémisphères cérébraux), un autre des zones latérales vers les zones médianes (notamment dans le diencéphale et le tronc cérébral), et enfin un gradient de taille, les gros neurones naissant avant les petits. Les

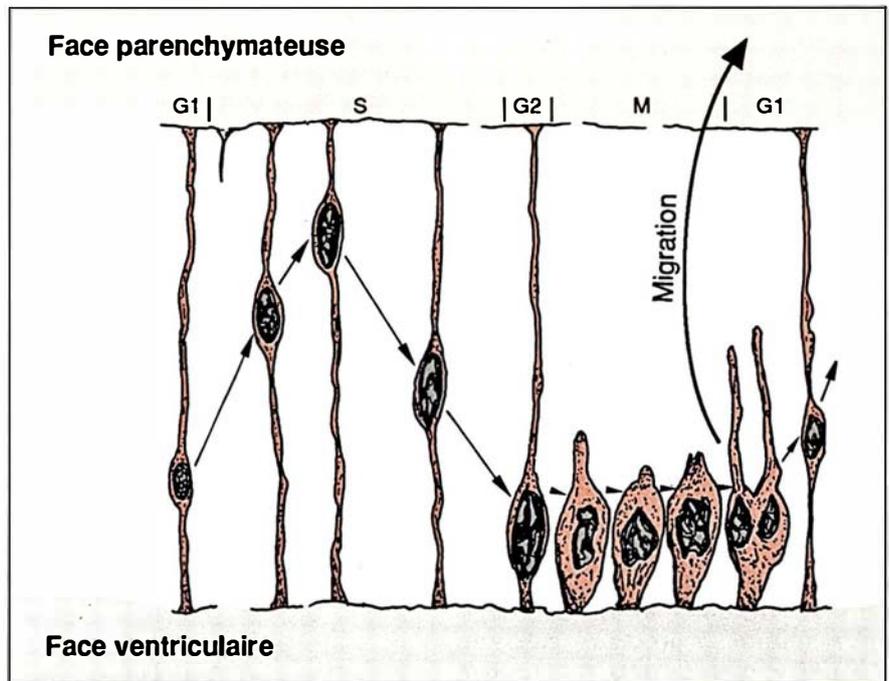


Figure 1. Section du tube neural montrant le déplacement du noyau d'une cellule-souche neuro-épithéliale au cours de son cycle mitotique (dont les phases sont indiquées). Une telle mitose, qui dure une demi-heure, aboutit à la formation d'un neuroblaste qui migre dans le parenchyme et d'une cellule-souche qui reprend un nouveau cycle mitotique.

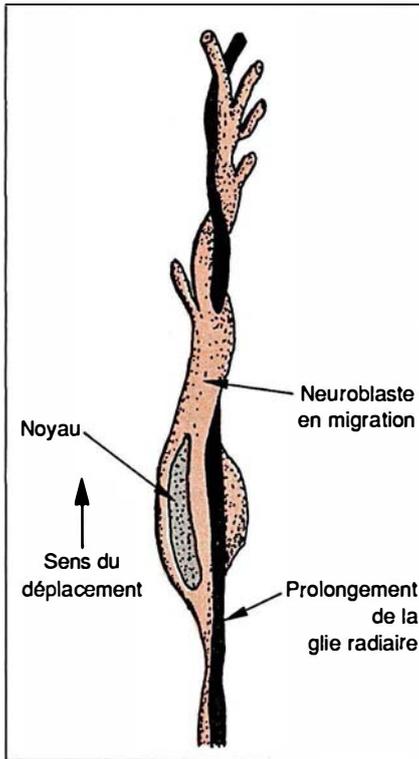


Figure 2. **Neurone migrant le long d'une fibre d'une cellule gliale radiaire dont les prolongements sont allongés entre la couche germinative et la surface extérieure du parenchyme cérébral.**

(gros) motoneurones du groupe latéral de la moelle épinière lombosacrée naissent ainsi parmi les premiers, les (petites) cellules des grains du cortex hippocampique parmi les dernières.

La migration des neuroblastes s'effectue suivant quatre dimensions. Les trois premières dimensions localisent l'origine du neuroblaste dans le tube neural. Si l'on fait correspondre à chaque cellule-souche de la zone germinative le clone de neurones qu'elle a généré, on voit que les cellules sont réparties dans le cerveau suivant une organisation radiaire (voir *m/s* n° 10, vol. 4, p. 648-650). Cette distribution radiaire est liée à la présence, dès les premiers stades de migration, de cellules-guides (la « glie radiaire ») allongées entre une région du tube neural et la surface

m/s n° 1 vol. 6, janvier 90

du parenchyme. Les neuroblastes migrent le long de ces guides pour atteindre leur destination finale (figure 2). La quatrième dimension (le temps, en l'occurrence la date de naissance) localise la position finale du neurone dans le parenchyme en fixant le moment où s'arrête sa migration. Il est intéressant de remarquer que dans de nombreuses régions cérébrales (les hémisphères cérébraux, le cervelet, etc.), cette migration successive de neurones issus d'une même cellule parentale aboutit non pas à une croissance par entassement, les nouveaux neurones repoussant les anciens vers l'extérieur, mais par empilement, les nouveaux neurones traversant les couches contenant les plus vieux pour former les couches les plus externes.

La migration des jeunes cellules gliales est vraisemblablement beaucoup moins strictement déterminée. Des migrations radiaires ont été démontrées, mais il existe manifestement un déplacement tangentiel important et les clones occupent finalement un territoire beaucoup moins bien organisé que pour les neurones. Enfin, on a également observé des cellules macrogliales circulant le long de diverses voies nerveuses, le nerf optique par exemple (voir *m/s* n° 9, vol. 4, p. 595-598).

La différenciation des neurones, c'est-à-dire le développement de leurs caractéristiques propres, morphologiques et chimiques, commence dès la dernière mitose et se poursuit au cours des semaines qui suivent. Les dizaines de milliards de neurones adultes se répartissent en dizaines de milliers de familles différentes caractérisées, notamment, par la taille du corps cellulaire et de l'arborisation dendritique, le trajet axonal, la production de neurotransmetteurs, l'expression de récepteurs membranaires spécifiques, etc. On peut schématiquement considérer l'ensemble de la différenciation neuronale comme la résultante de l'action — et de l'interaction — de deux types d'influence, l'une génétique (facteurs héréditaires) et l'autre épigénétique (facteurs environnementaux). Les études

du développement neuronal en culture, dans des conditions où les facteurs environnementaux habituels ne sont pas présents, permettent de montrer que, dès l'étape germinative, les cellules-souches neuro-épithéliales ont un devenir largement déterminé et qu'elles ne peuvent engendrer que certains types de neurones. Ceux-ci développent des phénotypes ressemblant, qualitativement, à ceux de leurs homologues *in vivo*, en particulier en ce qui concerne la taille neuronale, la production de substances neuro-actives et l'expression de récepteurs membranaires spécifiques. En revanche, l'absence des facteurs environnementaux normaux dans le milieu de culture provoque de profondes altérations dans les aspects quantitatifs de la croissance, ce qui, en particulier, conduit à une morphologie cellulaire très modifiée.

Marc Peschanski
Jean-Paul Rivot
Bernard Calvino

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ L'histamine et la sérotonine rejoignent la petite famille des neurotransmetteurs agissant sur des canaux ioniques. Les neurotransmetteurs activant directement des protéines-canal (voir *Lexique Neurobiologie*, *m/s* n° 6, vol. 5 p. 419) formaient jusqu'à présent un cercle très étroit... et familial. En dehors de l'acétylcholine, n'étaient admis que la glycine, le glutamate et le GABA. Les autres neurotransmetteurs étaient censés agir sur des systèmes couplés à des ensembles plus ou moins complexes de seconds messagers. L'histamine [1], par des récepteurs au niveau de cellules rétiniennes, et la sérotonine [2], grâce à son récepteur 5-HT₃, rejoignent aujourd'hui le cercle... en attendant les autres ?

[1. Hardie RC. *Nature* 1989 ; 339 : 704-6.]

[2. Derkach V, et al. *Nature* 1989 ; 339 : 706-9.]

E N O I X E 7